

**Oximether-verbrückte Liganden
auf Zuckerbasis
in der
stereoselektiven Hydrierung von Folsäure**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
an der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV – Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Christian Keck

aus Lappersdorf

2005

Diese Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. Henri Brunner

Promotionsgesuch eingereicht am: 12.01.2005

Prüfungsausschuß: Prof. Dr. M. Liefländer (Vorsitzender)

Prof. Dr. H. Brunner

Prof. Dr. T. Troll

Prof. Dr. M. Scheer

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2002 bis Januar 2005 am Lehrstuhl Prof. Dr. Henri Brunner, Institut für Anorganische Chemie der Universität Regensburg.

Meinem hochgeschätzten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Henri Brunner

danke ich an dieser Stelle für die interessante Themenstellung, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen und die stete Bereitschaft zur Diskussion.

Für meine Eltern, meine Sigrid und unsere Lena

*Nicht was er mit seiner Arbeit erwirbt,
ist der eigentliche Lohn des Menschen,
sondern was er durch sie wird.*

(John Ruskin)

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Chiralität	1
1.2 Die enantioselektive katalytische Hydrierung	4
1.3 Folsäure	6
1.3.1 Geschichte.....	6
1.3.2 Struktur und Nomenklatur.....	7
1.3.3 Biologische und medizinische Bedeutung.....	8
1.3.4 Darstellungsmethoden für Tetrahydrofolsäure.....	11
1.3.5 Problematik.....	11
1.4 Liganden auf Zuckerbasis	12
1.5 Zielsetzung	17
2. Ligandensynthese	18
2.1 Synthese der Vorstufen	18
2.1.1 O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (7).....	18
2.1.1.1 Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-brom-glucose (3).....	18
2.1.1.2 Darstellung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-N-hydroxysuccinimid (4).....	19
2.1.1.3 Darstellung von O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8)...	20
2.1.2 O- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11).....	22
2.1.2.1 Darstellung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-N-hydroxysuccinimid (10).....	22
2.1.2.2 Darstellung von O- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11).....	23

Inhaltsverzeichnis

2.1.3 O- β -D-Maltosylhydroxylamin (16).....	24
2.1.3.1 Darstellung von 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- α -D-brom-maltose (14).....	24
2.1.3.2 Darstellung von O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-maltosyl)-N-hydroxysuccinimid (15).....	25
2.1.3.3 Darstellung von O- β -D-Maltosylhydroxylamin (16).....	26
2.1.4 O- β -D-Lactosylhydroxylamin (21).....	27
2.1.4.1 Darstellung von 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- α -D-brom-lactose (19).....	27
2.1.4.2 Darstellung von O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-lactosyl)-N-hydroxysuccinimid (20).....	28
2.1.4.3 Darstellung von O- β -D-Lactosylhydroxylamin (21).....	29
2.1.5 Carbonylverbindungen.....	30
2.1.5.1 Übersicht.....	30
2.1.5.2 Darstellung von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22)....	31
2.2 Oximether	33
2.2.1 Oximether von O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8).....	34
2.2.1.1 Synthese und Charakterisierung von O-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (30).....	34
2.2.1.2 Synthese und Charakterisierung von O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (31).....	36
2.2.1.3 Synthese und Charakterisierung von O- β -D-Glucopyranosylpyridin-2-caraldoxim (32) und O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-caraldoxim (33).....	38

Inhaltsverzeichnis

2.2.1.4	Synthese und Charakterisierung von O- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (34).....	42
2.2.1.5	Synthese und Charakterisierung von O- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (35).....	45
2.2.1.6	Synthese und Charakterisierung von Bis-O- β -D-glucopyranosylpentan-2,4-dioxim (36) und Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (37).....	46
2.2.2	Oximether von O- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11).....	48
2.2.2.1	O-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (38) und O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (39).....	48
2.2.2.2	O- β -D-Galactopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (40) und O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (41).....	50
2.2.2.3	O- β -D-Galactopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (42).....	51
2.2.2.4	O- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (43).....	52
2.2.2.5	Bis-O- β -D-galactopyranosylpentan-2,4-dioxim (44) und Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (45).....	53
2.2.3	Oximether von O- β -D-Maltosylhydroxylamin (16) und O- β -D-Lactosylhydroxylamin (21).....	54
2.2.3.1	O- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46) und O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-maltosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (47).....	55
2.2.3.2	O- β -D-Lactosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (48)	

Inhaltsverzeichnis

und O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-lactosyl)-2-di-phenylphosphanylbenzaldoxim (49).....	56
3. Katalysen	58
3.1 Synthese der Katalysatorvorstufen	58
3.1.1 Darstellung von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (50).....	58
3.1.2 Darstellung von $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (51).....	59
3.2 Herstellung des Katalysators	60
3.2.1 Heterogene Katalyse.....	60
3.2.2 Homogene Katalyse.....	61
3.3 Hydrierung der Folsäure	61
3.4 Formylierung	62
3.5 Diastereomeranalytik	64
3.6 Ergebnisse und Diskussion	66
3.7 Zusammenfassung der Katalyseergebnisse	71
4. Experimenteller Teil	72
4.1 Allgemeines	72
4.1.1 Synthesebedingungen.....	72
4.1.2 Analytik.....	74
4.2 Synthese der Ligandenbausteine	77
4.2.1 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-bromglucose (3).....	77
4.2.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-N-hydroxy-succinimid (4).....	78
4.2.3 O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8).....	80
4.2.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-N-hydroxy-succinimid (10).....	81

Inhaltsverzeichnis

4.2.5 O- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11).....	82
4.2.6 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- α -D-brommaltose (14).....	83
4.2.7 O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-maltosyl)-N-hydroxy- succinimid (15).....	85
4.2.8 O- β -D-Maltosylhydroxylamin (16).....	86
4.2.9 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- α -D-bromlactose (19).....	88
4.2.10 O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-lactosyl)-N-hydroxy- succinimid (20).....	89
4.2.11 O- β -D-Lactosylhydroxylamin (21).....	90
4.2.12 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (28).....	91
4.2.13 2-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1,3-dioxolan (29).....	92
4.2.14 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22).....	93
4.3 Synthese der Glucopyranosyl-Liganden	94
4.3.1 O-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (30)...	94
4.3.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenyl- phosphanylbenzaldoxim (31).....	96
4.3.3 O- β -D-Glucopyranosylpyridin-2-caraldoxim (32).....	98
4.3.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2- caraldoxim (33).....	99
4.3.5 O- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-caraldoxim (34).....	100
4.3.6 O- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (35).....	101
4.3.7 Bis-O- β -D-glucopyranosylpentan-2,4-dioxim (36).....	102
4.3.8 Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pentan-2,4- dioxim (37).....	103
4.4 Synthese der Galactopyranosyl-Liganden	104

Inhaltsverzeichnis

4.4.1 O-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (38).....	104
4.4.2 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (39).....	106
4.4.3 O- β -D-Galactopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (40).....	107
4.4.4 O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (41).....	108
4.4.5 O- β -D-Galactopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (42).....	109
4.4.6 O- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (43).....	110
4.4.7 Bis-O- β -D-galactopyranosylpentan-2,4-dioxim (44).....	111
4.4.8 Bis-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (45).....	112
4.5 Synthese der Maltosyl- und Lactosyl-Liganden.....	113
4.5.1 O- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46).....	113
4.5.2 O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-maltosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (47).....	114
4.5.3 O- β -D-Lactosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (48).....	115
4.5.4 O-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- β -D-lactosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (49).....	116
4.6 Synthese der Katalysatorvorstufen.....	118
4.6.1 [Rh(COD)Cl]2 (50).....	118
4.6.2 [Cp*RhCl2]2 (51).....	119
4.7 Allgemeine Arbeitsvorschriften der Katalysen.....	120
4.7.1 Heterogene Hydrierung von Folsäure.....	120
4.7.1.1 Immobilisierung der Komplexe.....	120

Inhaltsverzeichnis

4.7.1.2 Heterogene Hydrierung.....	120
4.7.1.3 Formylierung.....	121
4.7.2 Homogene Hydrierung von Folsäure.....	121
4.7.2.1 Vorbereitung des Katalyseansatzes.....	121
4.7.2.2 Homogene Hydrierung.....	122
4.7.2.3 Formylierung.....	122
4.7.3 HPLC-Analytik.....	123
5. Zusammenfassung.....	124
6. Literaturverzeichnis.....	127

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Chiralität

Immer häufiger sieht man auf der Vorderseite von Einsatzfahrzeugen die Aufschrift **RETTUNGSWAGEN POLIZEI FEUERWEHR**. Was auf den ersten (direkten) Blick nur mit einiger Anstrengung und einem relativ hohen Zeitaufwand zu lesen ist, ergibt jedoch auf den zweiten Blick (durch den Rückspiegel eines Autos) sehr schnell einen Sinn. Durch den Spiegel wird die sogenannte Spiegelschrift wieder in ihre ursprüngliche, gut lesbare Form gebracht. Somit ist sie auch im Eifer des Gefechts schnell zu entziffern.

Bei genauerer Betrachtung erkennt man, daß sehr viele Dinge des täglichen Lebens mit ihrem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden können. Dieses Phänomen nennt man Chiralität. Der Begriff Chiralität leitet sich vom griechischen $\chi\epsilon\iota\pi$ (Hand) ab und bedeutet „Händigkeit“. Linke und rechte Hand lassen sich ebenfalls nur durch Spiegelung miteinander zur Deckung bringen.

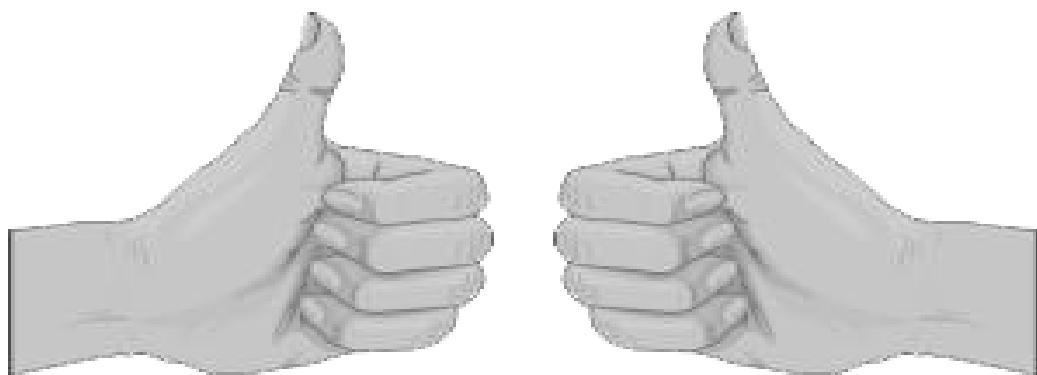


Abb. 1: Linke und rechte Hand - zwei Enantiomere

Einleitung und Zielsetzung

Man spricht daher von Spiegelbildisomeren bzw. Enantiomeren. Das vermehrte Auftreten eines der beiden Spiegelbildisomeren mißt man als Enantiomerenüberschuß (*enantiomeric excess*):

$$ee = \frac{|E - \Xi|}{(E + \Xi)} \cdot 100\% \quad E \text{ enantiomer zu } \Xi$$

Um bei einem „menschlichen“ Beispiel zu bleiben – einer von 8000 bis 25000 Menschen wird mit sogenanntem „Situs inversus“ geboren, d.h. die inneren Organe sind spiegelverkehrt angeordnet.¹ Dies entspricht einem *ee* von 99,975 % bis 99,992 %.

Der Ausgangspunkt für diese hohe Enantioselektivität ist auf molekularer Ebene zu suchen. Die Natur ist asymmetrisch und bildet Substanzen von extrem hoher Enantiomerenreinheit. Beispiele sind Kohlenhydrate und Aminosäuren, die in der Natur praktisch zu 100 % in Form nur eines Spiegelbildisomeren auftreten (Abb. 2).

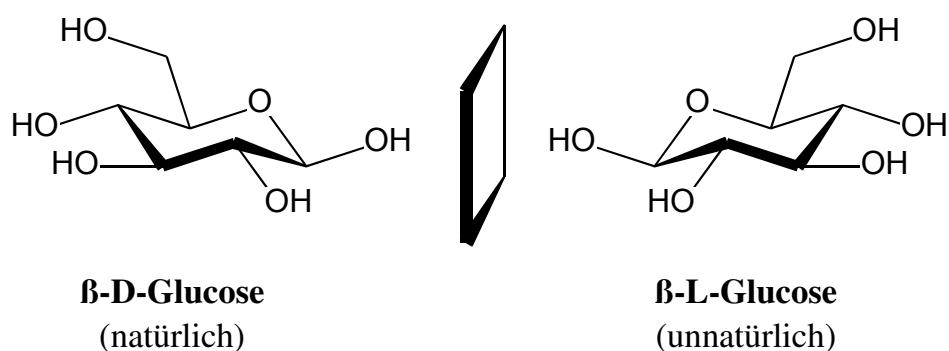


Abb. 2: Glucose – ein chiraler Baustein in der Natur

Diese hohe Enantioselektivität äußert sich auch in der Wirkung von Medikamenten sowie Geschmacks- und Riechstoffen, mit oft überraschenden Ergebnissen (Abb. 3).²

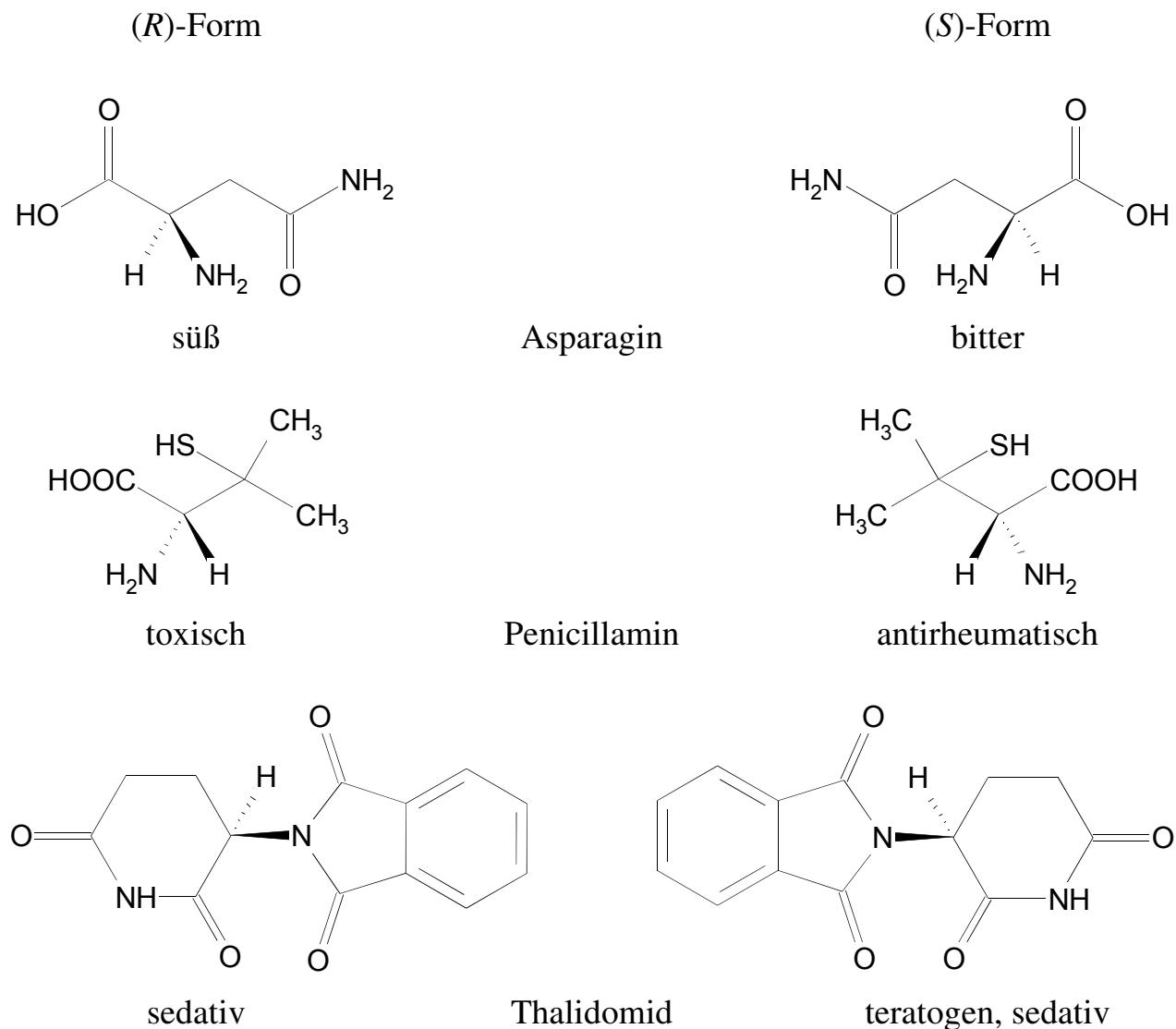


Abb. 3: Beispiele für die unterschiedliche physiologische Wirkung von Enantiomeren

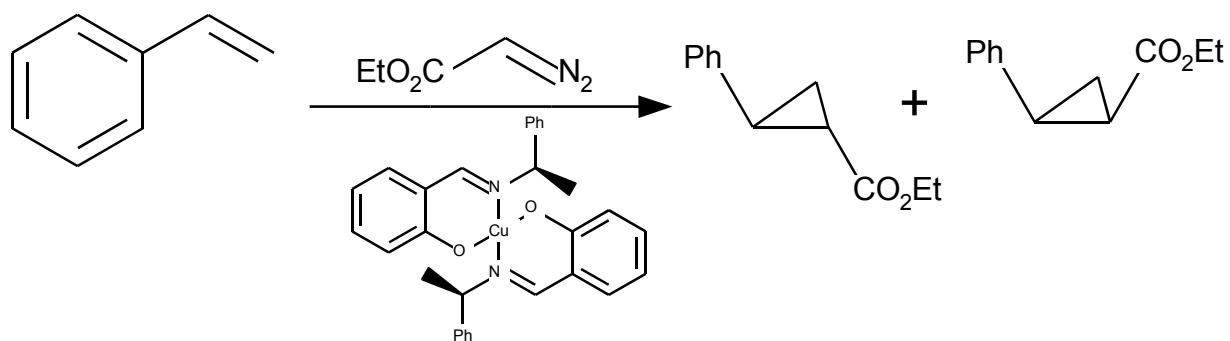
Das wohl bekannteste Beispiel für die unterschiedliche Wirkung von Enantiomeren ist Thalidomid, der Wirkstoff in *Contergan*®. Hier zeigen zwar beide Enantiomere die gewünschte sedative Wirkung, die (S)-Form jedoch wirkt zusätzlich teratogen. Mit dem Verbot von *Contergan*® im Jahre 1962 begann eine Entwicklung, viele Arzneimittel, welche bis dahin ausschließlich als Racemat verabreicht wurden, auch in enantiomerenreiner Form zu synthetisieren.

Die erste Trennung einer optisch aktiven Substanz in die Enantiomere gelang Pasteur im Jahr 1848 an den spiegelbildlichen Formen von Tartratkristallen.³

Heute kennt man viele Möglichkeiten zur Gewinnung enantiomerenreiner Stoffe.⁴ Die klassischen Methoden sind die Racematspaltung mit optisch reinen Reagenzien und die Verwendung von Edukten aus dem „chiral pool“ der Natur. Das eleganste und gleichzeitig ökonomischste Verfahren ist die enantioselektive Katalyse, deren homogene Variante erstmals 1966 von Nozaki beschrieben wurde.⁵ Dabei genügt der Einsatz der chiralen Komponente in katalytischen Mengen.

1.2 Die enantioselektive katalytische Hydrierung

Nozaki beobachtete bei der mit einem chiralen Kupfer(II)-Komplex homogen katalysierten Umsetzung von Styrol mit Ethyldiazoacetat zu 2-Phenylcyclopropan-carbonsäureethylester einen Enantiomerenüberschuß von weniger als 10 % (Schema 1).^{5,6}



Schema 1: Erste enantioselektive homogene Katalyse

Horner und Knowles modifizierten den achiralen *Wilkinson-Katalysator*

[Rh(PPh₃)₃Cl]⁷ und konnten so 1968 durch den Einsatz des kurz zuvor von Mislow synthetisierten (*S*)-Isopropylmethylphenylphosphans⁸ (Abb. 4, links) – mit Phosphor als stereogenem Zentrum – erstmals Olefine enantioselektiv katalytisch hydrieren.^{9,10}

11

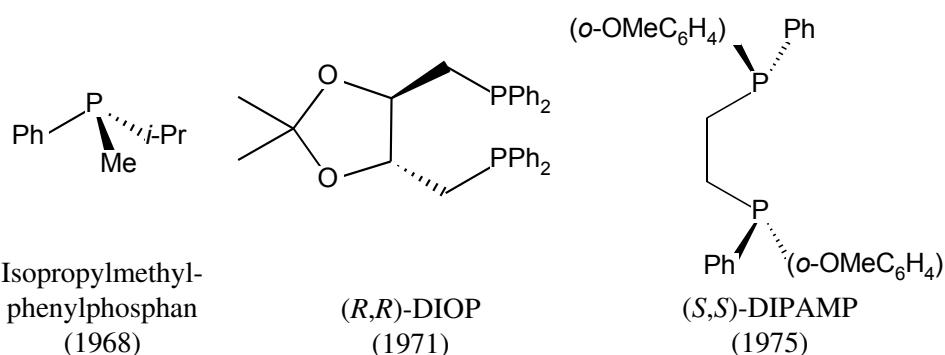
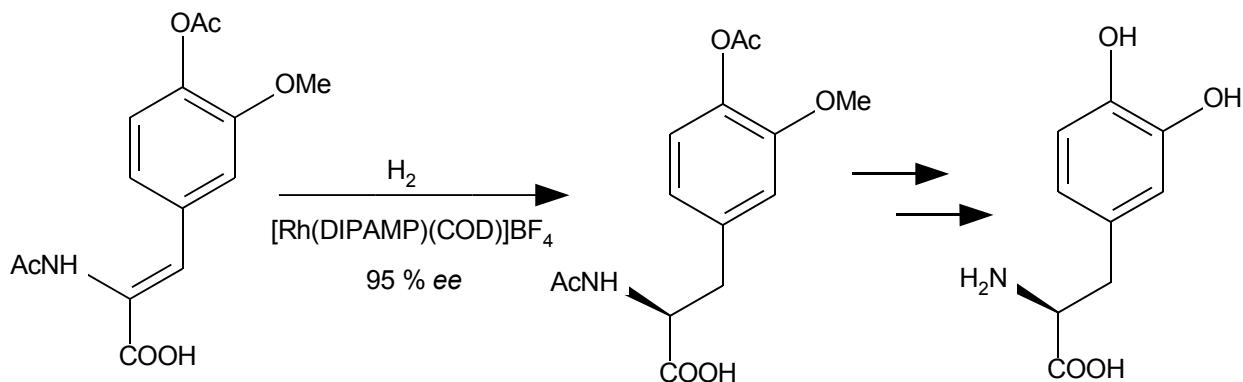


Abb. 4: Erste chirale Phosphanliganden für die homogen katalysierte enantioselektive Hydrierung

Ein wichtiger Fortschritt gelang Kagan, als er 1971 mit dem zweizähnigen Phosphanliganden DIOP (Abb. 4, Mitte) zeigte, daß die chirale Information nicht notwendigerweise am koordinierenden Phosphor, sondern auch im Kohlenstoffgerüst verankert sein kann. Er erreichte in der Rhodium-katalysierten Hydrierung von 2-Acetamidoacrylsäure einen Enantiomerenüberschuß von 72 %.^{12,13}

Mit DIPAMP (Abb. 4, rechts) erzielte Knowles 1975 bei der asymmetrischen Hydrierung von Dehydroaminoäuren Enantiomerenüberschüsse von bis zu 95 %.^{14,15} Ein Rhodiumkomplex dieses Liganden wurde wenig später in der industriellen Synthese des Anti-Parkinson-Medikaments (*S*)-DOPA durch die MONSANTO Co. verwendet (Schema 2).^{16,17}



Schema 2: MONSANTO-Prozeß zur Synthese von (S)-DOPA

Dieser Hydrierungsprozeß stellt die erste großtechnische Anwendung einer homogen katalysierten enantioselektiven Umsetzung dar. Im Jahr 2001 bekam Knowles zusammen mit Noyori und Sharpless den Nobelpreis für Forschung auf dem Gebiet der stereoselektiven Katalyse.

1.3 Folsäure

1.3.1 Geschichte

1912 prägte der polnische Biochemiker Casimir Funk den Begriff „Vital-amines“ oder „Vitamine“ (lat. „*vita*“ = Leben und „Amin“).^{18,19} Die Bezeichnung bezog sich zunächst auf das als "lebensnotwendiges Amin" erkannte Thiamin (Vitamin B₁) und wurde später auf alle Verbindungen ähnlicher Bedeutung ausgedehnt. Heute werden Vitamine allgemein als „organische Substanzen, die zur Aufrechterhaltung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit des menschlichen Organismus notwendig sind und mit der Nahrung zugeführt werden müssen“ definiert.²⁰

Erste Berichte über Krankheiten, welche aus heutiger Sicht als Folatmangel identifiziert werden können, stammen aus den Jahren 1824 von Channing, 1861 von Barclay und 1919 von Osler.²¹ 1926 stellten Minot und Murphy fest, daß sich der Verzehr von grünen Blattgemüsen und Früchten positiv auf den Krankheitsverlauf von Anämiepatienten auswirkt.²² Wills beschrieb im Jahr 1931 die „Schwangerschaftsanämie“, welche bei ähnlich mangelhafter Ernährung sowohl bei schwangeren Frauen als auch bei trächtigen Affen auftrat. Die Krankheit konnte durch Einnahme von Leberextrakten geheilt werden.²³ Snell untersuchte den Einfluß verschiedener Wachstumsfaktoren auf das Bakterium *Lactobacillus casei*.²⁴ Im Zuge dieser Arbeiten konnte er 1941 aus vier Tonnen Spinat einen Wachstumsfaktor isolieren, den er „folic acid“ (lat „folium“ = Blatt) nannte.²⁵ Im gleichen Jahr berichtete Hutchings über die Isolierung desselben *L. casei*-Wachstumsfaktors aus Leber.²⁶ Fünf Jahre später gelang Angier mit einem Team von 16 Wissenschaftlern die Strukturaufklärung sowie die erste Synthese von Folsäure.^{27,28}

1.3.2 Struktur und Nomenklatur

Folsäure ist ein allgemeiner Begriff für ein wasserlösliches B-Vitamin (früher: Vitamin B₉, Vitamin B_C, Vitamin M), das in verschiedenen chemischen Formen existiert. Meistens wird er jedoch für die vollständig oxidierte Form Pteroylglutaminsäure bzw. Pteroylglutamat (PteGlu) verwendet (Abb. 5). PteGlu ist kein natürliches Produkt, es kommt nur in Lebensmitteln vor, welche mit Folsäure angereichert wurden. Der vollständige IUPAC-Name lautet 4-{[(2-Amino-3,4-dihydro-4-oxopteridin-6-yl)methyl]amino}benzoyl-L-glutaminsäure.

Die reduzierten Formen werden mit Dihydro- bzw. Tetrahydrofolsäure (-folat)

bezeichnet. Dihydrofolat ist in Position 7 und 8, Tetrahydrofolat zusätzlich in Position 5 und 6 hydriert, wobei an C6 ein weiteres Stereozentrum (zusätzlich zu (αS) der Glutaminsäure) vorhanden ist. In natürlichen Lebensmitteln kommen ausschließlich $(6S, \alpha S)$ -Tetrahydrofolate vor, welche sich voneinander lediglich in der Anzahl der kondensierten Glutamylreste unterscheiden.^{29,30}

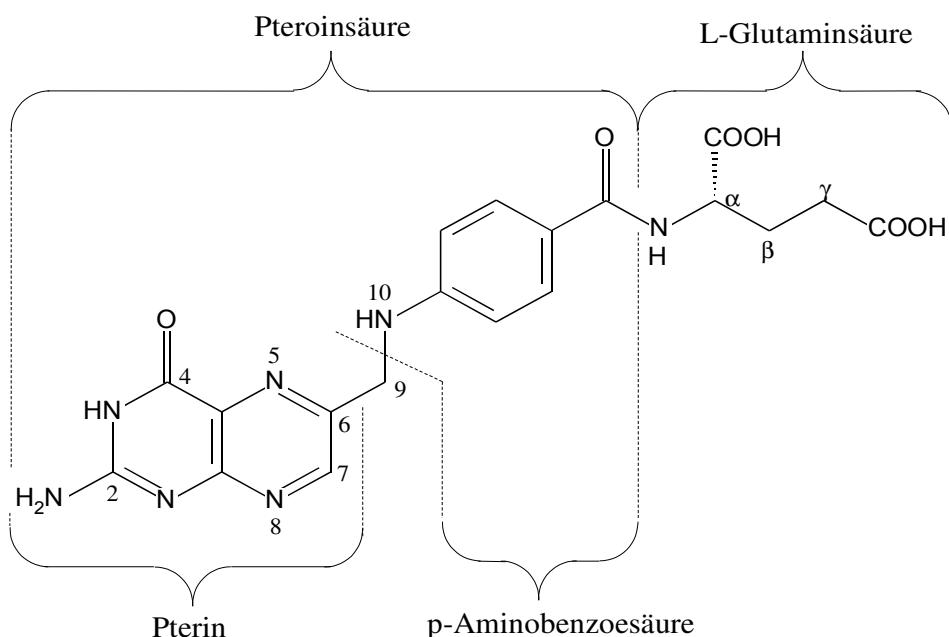


Abb. 5: Pteroylglutamat (Folsäure)

1.3.3 Biologische und medizinische Bedeutung

Die Hauptaufgabe der Folate im menschlichen Organismus ist die Übertragung von Ein-Kohlenstoff-Einheiten. Folsäure wird hierfür von dem Enzym **Dihydrofolatreduktase (DHFR)** über die Zwischenstufe 7,8-Dihydrofolsäure zu 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure reduziert. Bei der enzymatischen Reduktion entsteht das neue Stereozentrum an C6 des Pteridinsystems ausschließlich in (S) -Konfiguration.

Einleitung und Zielsetzung

Die Ein-Kohlenstoff-Fragmente treten in Form von Methyl-, Formyl-, Formiat- oder Hydroxymethylresten auf, welche in 5- und/oder 10-Stellung am Pteridingerüst gebunden sind. Die unterschiedlichen Formen der C₁-Tetrahydrofolsäure können enzymatisch ineinander umgewandelt werden und sind zur Synthese von Purinen (Adenin und Guanin), von Thymidin sowie von Aminosäuren (vor allem Methionin) essentiell.³¹

Aufgrund ihrer entscheidenden Rolle im DNA-, RNA- und Proteinstoffwechsel ist die Folatversorgung von grundlegender Bedeutung für das Zellwachstum und die Zellteilung. In der bei Krebserkrankungen verbreiteten Chemotherapie nutzt man den Umstand, daß entartete Krebszellen schneller wachsen als normale Körperzellen und somit einen erhöhten Bedarf an Tetrahydrofolsäure haben. Zur Therapie setzt man hohe Dosen des Zytostatikums Amethopterin (Abb. 6) ein, welches die Dihydrofolatreduktase reversibel hemmt.

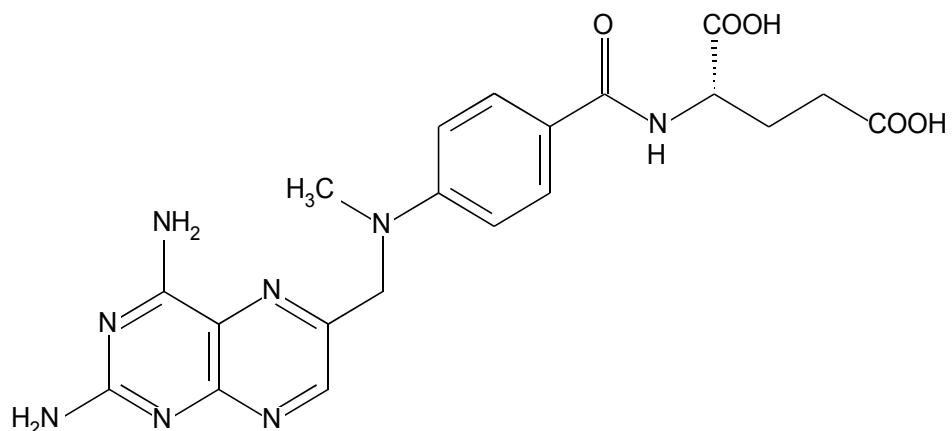


Abb. 6: Amethopterin (Methotrexat)

Dadurch sinkt die Menge an reduzierten Folaten in der Zelle ganz erheblich ab, und es kann kein Thymin mehr gebildet werden. Das Zellwachstum kommt zum Erliegen, und die Krebszellen sterben ab. Es sind jedoch auch normale Körperzellen

Einleitung und Zielsetzung

von der toxischen Wirkung der Folat-Antagonisten betroffen. Um einen Minimalstoffwechsel in den gesunden Zellen aufrecht zu erhalten, gibt man *Leucovorin*[®], das 5-Formylderivat der Tetrahydrofolsäure, in Form des Ca^{2+} -Salzes (Abb. 7) als *rescue agent*.^{32,33}

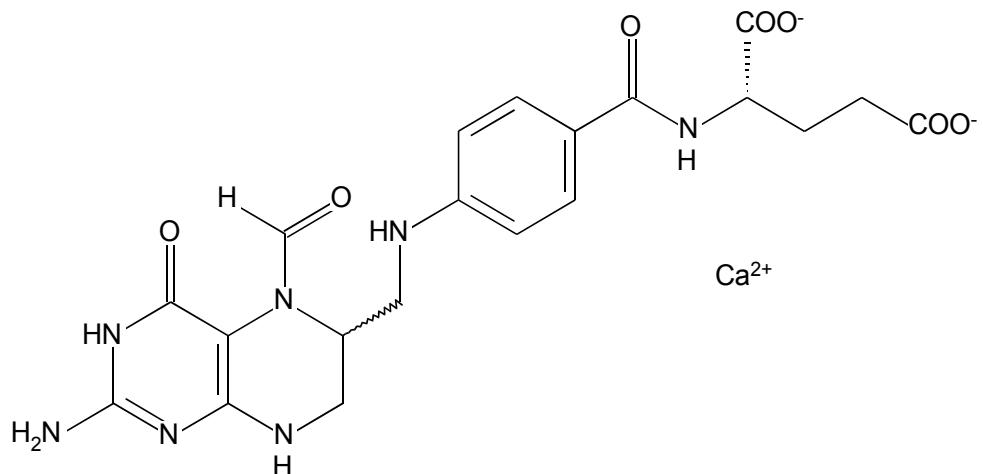


Abb. 7: *Leucovorin*[®]

Die im Körper durch DHFR synthetisierte Tetrahydrofolsäure liegt stets in der (6*S*)-Konfiguration vor, während das für die Krebstherapie synthetisch hergestellte *Leucovorin*[®] bislang nur als Gemisch der beiden Diastereomeren (6*S*)- und (6*R*)-Tetrahydrofolsäure existiert. Das unnatürliche (6*R*)-Isomer kann zwar ebenfalls als *rescue agent* gegen das Zellgift Amethopterin agieren, es ist dabei jedoch etwa hundertmal weniger aktiv als das natürliche (6*S*)-Isomer. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, daß (6*R*)-*Leucovorin* im Körper nur sehr langsam metabolisiert wird, sich im Zentralnervensystem anreichert und so langfristig zu Intoxikationen führt.³⁴ Nach einschlägigen Erfahrungen mit dieser Problematik (z. B. *Contergan*[®]), ist man heute bestrebt, nur noch isomerenreine Verbindungen als Medikamente einzusetzen.

1.3.4 Darstellungsmethoden für Tetrahydrofolsäure

5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure kann auf unterschiedliche Weise durch Hydrierung von Folsäure dargestellt werden. Erste Synthesemöglichkeiten wurden bereits um 1950 veröffentlicht.^{35,36,37} In Anlehnung an die Vorgänge im menschlichen Körper entwickelte man ein Verfahren, Folsäure mithilfe von Dihydrofolatreduktase zu hydrieren. Die dabei erreichten Ausbeuten an (6*S*)-Tetrahydrofolsäure waren jedoch so gering, daß sich diese Methode nicht für eine industrielle Anwendung eignet.^{38,39,40} Heute stellt man Tetrahydrofolsäure vor allem durch heterogene katalytische Hydrierung an Platinoxid oder Palladium her mit verschiedenen organischen Säuren wie Ameisensäure³³, Eisessig⁴¹ oder Trifluoressigsäure⁴² als Lösungsmittel. Außerdem sind Reduktionen mit Dimethylaminoboran⁴³ und Natriumboranat⁴⁴ bekannt. Der große Nachteil all dieser Verfahren besteht darin, daß stets ein Gemisch der beiden Diastereomeren von Tetrahydrofolsäure entsteht. Es wurden zwar Versuche unternommen, das Diastereomerengemisch mittels Chromatographie^{38,45} oder fraktionierter Kristallisation^{46,47,48,49} zu trennen, diese Methoden sind allerdings für eine großtechnische Anwendung nicht rentabel.

1.3.5 Problematik

Die stereospezifische Synthese des physiologisch wirksamen (6*S*, α *S*)-Isomeren von *Leucovorin*[®] ohne die Notwendigkeit, das unnatürliche (6*R*, α *S*)-Isomer abtrennen und beseitigen zu müssen, ist ein lohnendes Ziel. In früheren Arbeiten^{50,51,52,53,54,55,56} wurde bereits ein Verfahren mit anschließender Analytik entwickelt, um Folsäure

mit verschiedenen optisch aktiven Katalysatorsystemen zu hydrieren. Mit auf Kieselgel heterogenisierten Rhodium(I)-Phosphan-Komplexen konnten Diastereomerüberschüsse (*diastereomeric excess*) von 40 % bei nahezu quantitativem Umsatz erreicht werden. In der homogenen Katalyse ist das bislang beste Ergebnis 37.9 % *de* bei einem Umsatz von 27 %.^{55,56}

Die Tatsache, daß Folsäure nur in Wasser sowie in einigen organischen Säuren unzersetzt löslich ist, stellt hohe Ansprüche an die eingesetzten Katalysatoren, insbesondere an die Hydrolysestabilität der Liganden.

1.4 Liganden auf Zuckerbasis

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, bei der Synthese der Liganden die nötige Chiralität einzuführen, um die gewünschte optische Induktion in der Katalyse zu erzeugen. Neben asymmetrischer Synthese und Racematspaltung finden häufig Substanzen und Derivate aus dem „chiral pool“ Verwendung. Insbesondere die in der Natur bereits enantiomerenrein vorliegenden Aminosäuren wurden schon vielfach verwendet und finden sich derivatisiert in vielen Liganden wieder. Abb. 8 zeigt zwei Beispiele für optisch aktive Liganden, deren Chiralität auf Aminosäuren (hier: Valin bzw. Leucin) basiert.^{57,58,59,60} Die erreichten Enantiomerenüberschüsse dieser Liganden in einigen Katalysesystemen sind solchen mit „künstlich erzeugten“ Chiralitätszentren durchaus vergleichbar. In manchen Reaktionen werden die besten Ergebnisse mit jenen Liganden erzielt, welche ihre chirale Information aus dem *chiral pool* beziehen.^{61,62,63}

Neben Aminosäuren werden über verschiedene Konzepte auch Saccharide in Ligandensysteme eingeführt. Die Methoden sind dabei recht unterschiedlich.

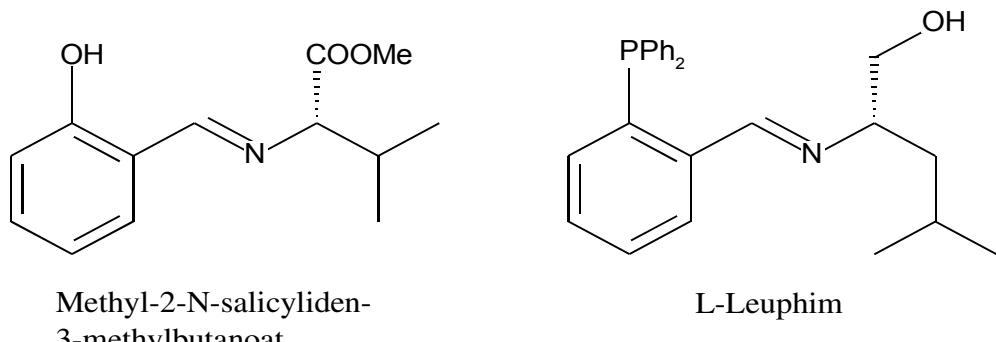


Abb. 8: Zwei Beispiele für Liganden, welche ausgehend von den Aminosäuren L-Valin^{57,58} bzw. L-Leucin^{59,60} synthetisiert werden

Zucker sind mit ihren Hydroxylgruppen grundsätzlich in der Lage, auch ohne weitere Derivatisierung, als Liganden ein Übergangsmetallatom zu komplexieren. Mittlerweile sind Verbindungen der Glucose bekannt, in welchen Palladium(II) direkt ein- oder zweimal an benachbarte, deprotonierte OH-Gruppen koordiniert.⁶⁴ Eines der möglichen Isomere ist in Abb. 9 dargestellt. Von diesen Komplexen wird jedoch keine katalytische Aktivität erwartet.

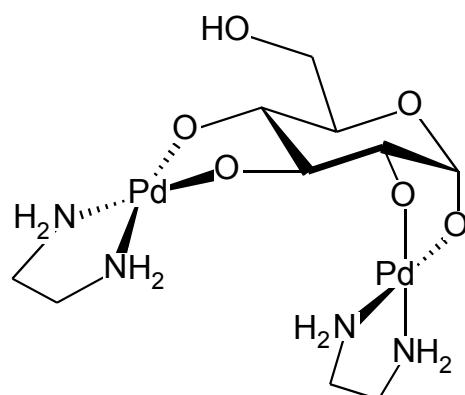


Abb. 9: Ein aus α -D-Glucose gebildeter Pd(II)-en-Komplex

Durch Substitution von zwei benachbarten Hydroxylgruppen können andere koordinierende Atome eingeführt werden. Auf diese Weise wurden zweizähnige Phosphan-,^{65,66} Phosphinit-^{67,68} sowie Phosphit-Liganden^{69,70,71,72} dargestellt (Abb. 10), welche in asymmetrischen Katalysen neben hohen Umsätzen auch gute optische Induktionen erzielten.

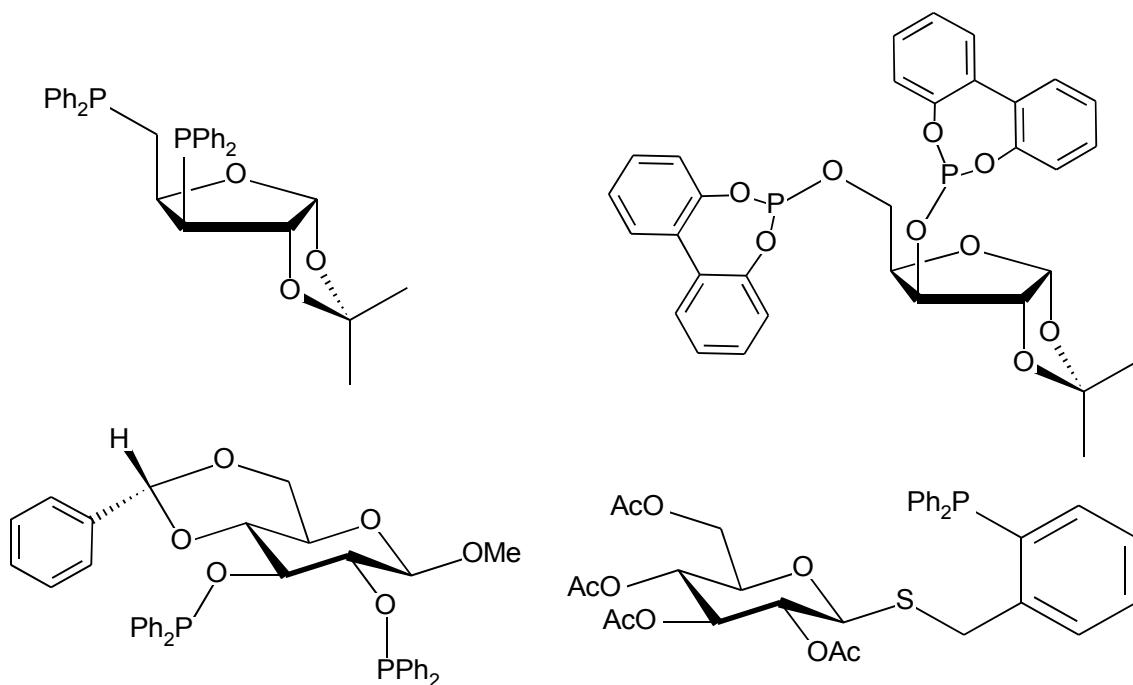


Abb. 10: Beispiele für aus Sacchariden gewonnene Liganden

Neben der Möglichkeit, das Zuckermolekül in die Chelatbrücke einzubinden, kann das Saccharid über verschiedene Linker auch „endständig“ an einen anderen Ligandgrundkörper gebunden werden. Pregosin *et. al.* realisierten dieses Konzept über eine Thioetherbrücke mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-[(2-diphenylphosphinobenzyl)thio]- β -D-glucopyranose (Abb. 10) und konnten damit in der Palladium-katalysierten Allylierung gute Enantioselektivitäten erreichen.^{73,74,75}

Eine interessante Variante, um z. B. Glucose an einen Ligandgrundkörper zu binden, wurde von Ruffo *et. al.* entwickelt. Ausgehend von Acetester-geschützten Glucose- bzw. Mannoseverbindungen, in welchen eine der vorhandenen OH-Gruppen durch eine NH₂-Gruppe ersetzt wurde, konnten durch Kondensation mit geeigneten Carbonylverbindungen die entsprechenden Imine synthetisiert werden. Diese bilden mit Platin⁷⁶ und Palladium⁷⁷ bei Anwesenheit bestimmter Olefine stabile Komplexe (Abb. 11).

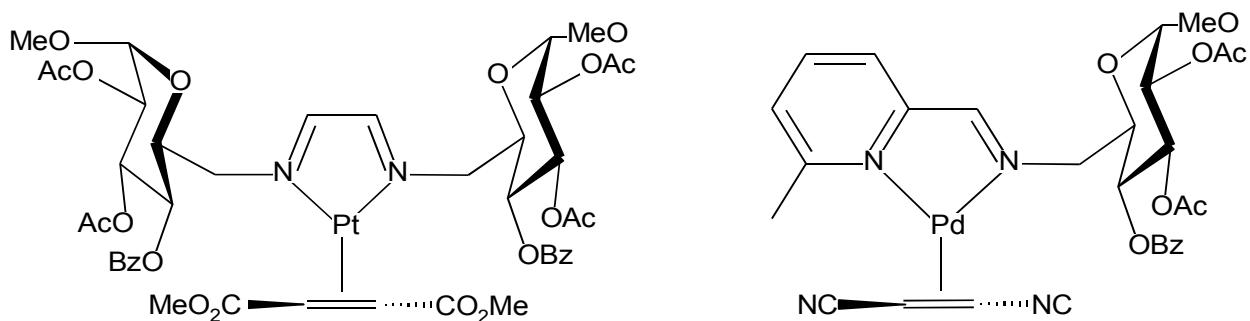
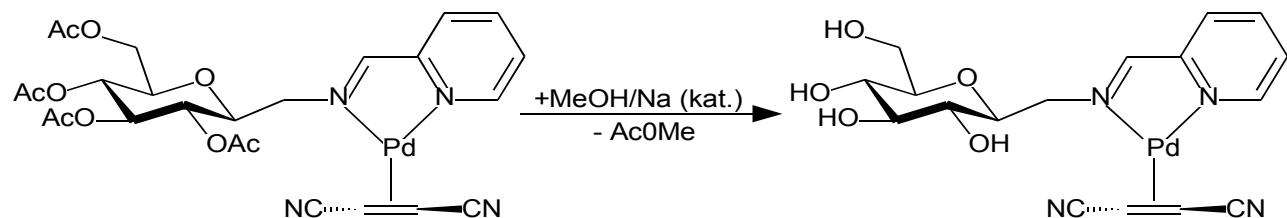


Abb. 11: Komplexe mit Glucose-Imin-Liganden

Die bisher vorgestellten Konzepte zeigen deutlich, wie sinnvoll und erfolgreich Saccharide als Ligandenbausteine eingesetzt werden können. Jedoch ist keine der genannten Verbindungen wasserlöslich.

Durch basische Esterspaltung konnte Ruffo seine Pd-Olefin-Komplexe in wasserlösliche Komplexe überführen (Schema 3).



Schema 3: Verseifung der Acetatgruppen eines Glucose-Imin-Liganden im Pd-Komplex

Einleitung und Zielsetzung

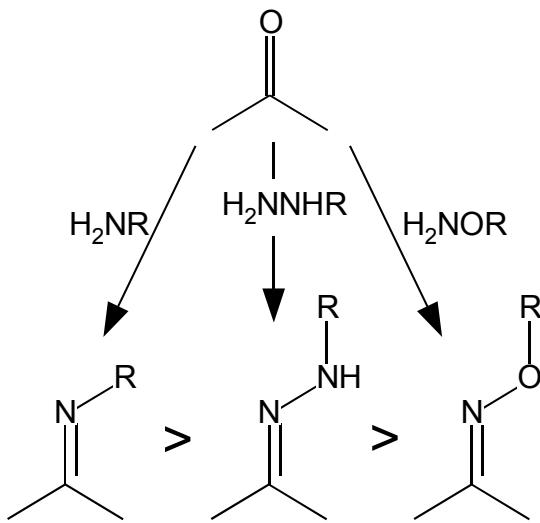
Erste Versuche zur katalytischen Olefinhydrierung im wäßrigen Medium ergaben erfolgversprechende Umsätze. Bei prochiralen Olefinen wurde jedoch keine optische Aktivität der gesättigten Produkte erreicht.⁷⁸

Ein Problem der so gewonnenen Substanzen ist die Hydrolyseanfälligkeit der Imine. Auf eine Reinigung der Verbindungen über SiO_2 wurde stets verzichtet. Die ungeschützten, wasserlöslichen Liganden konnten bislang auch nicht ohne vorherige Komplexierung mit Pd oder Pt erzeugt werden. Somit stehen die freien Liganden nicht zur Verfügung, um sie z. B. *in situ* zur Bildung der katalytisch aktiven Komplexe einzusetzen. Man hat sich damit bereits vor der Katalyse auf ein Katalysatormetall festgelegt. Einen möglichen Ausweg aus dieser Situation stellt die Anbindung des Zuckers an einen zweiten Ligandenbaustein über eine hydrolysstabile Verbindung dar.

Die Arbeitsgruppe um Bertozzi suchte nach Möglichkeiten, die Bildung von Glycoproteinen nachzuahmen.⁷⁹ Neben der Bedingung, daß solche Bindungsknüpfungen im wäßrigen Medium ablaufen müssen, lag ein Hauptaugenmerk auf der Chemoselektivität der gewählten Reaktionen. Als geeignete Reaktionen fanden sich unter anderem Kondensationen von Aldehyden mit Hydrazin- und Hydroxylamin-derivaten.⁸⁰ Die entsprechenden Produkte sind Hydrazone bzw. Oximether. Im Vergleich zu Iminen ist die Tendenz zur Hydrolyse bei Hydrazonen deutlich niedriger und für Oximether am geringsten (Schema 4). Letztere bilden sich sogar in wäßriger Lösung schnell aus den Edukten. Ebenso wie Iminogruppen haben Oximether den Vorteil, daß sie mit ihrem Stickstoffatom eine mögliche Koordinationsstelle für Metalle zur Verfügung stellen können.

Nach diesem Konzept konnten im Rahmen der Dissertation von M. Schönherr einige Glucose- und Galactoseoximether synthetisiert und in der Palladium-katalysierten Allylierung getestet werden.^{81,82,83} Dabei wurden jedoch keine nennenswerten

Enantiomerenüberschüsse erreicht.



Schema 4: Kondensationsreaktionen von Carbonylen und die Tendenz der Produkte zur Hydrolyse

1.5 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die selektive Darstellung von (6*S*)-Tetrahydrofolsäure und ihren Derivaten durch katalytische Hydrierung mit Rhodium(I)-Komplexen. Die bisher besten Ergebnisse wurden mit auf Kieselgel heterogenisierten wasserunlöslichen Komplexen erreicht. Mit der eben vorgestellten Methode, Zucker über eine Oximetherbrücke an einen Ligandgrundkörper zu binden, eröffnet sich die Möglichkeit, neue wasserlösliche Liganden für die homogene Katalyse im Lösungsmittel Wasser zu synthetisieren.

Ein wesentlicher Bestandteil der Arbeit ist dabei die Darstellung solcher Liganden sowie deren Testung in der katalytischen Hydrierung von Folsäure.

2. Ligandensynthese

Durch Kondensation einer Carbonylverbindung mit Hydroxylaminderivaten von Sacchariden kann erstere hydrolysestabil an einen Zucker gebunden werden. Mit den freien OH-Gruppen der so gewonnenen Verbindungen kann eine gute Löslichkeit in Wasser erreicht werden. Nach Veresterung mit Essigsäure verschiebt sich die Löslichkeit hin zu weniger polaren, organischen Solventien.

Im folgenden werden zunächst die Synthesen zur Gewinnung der verwendeten derivatisierten Saccharide und anschließend deren Kondensation mit geeigneten Carbonylverbindungen beschrieben.

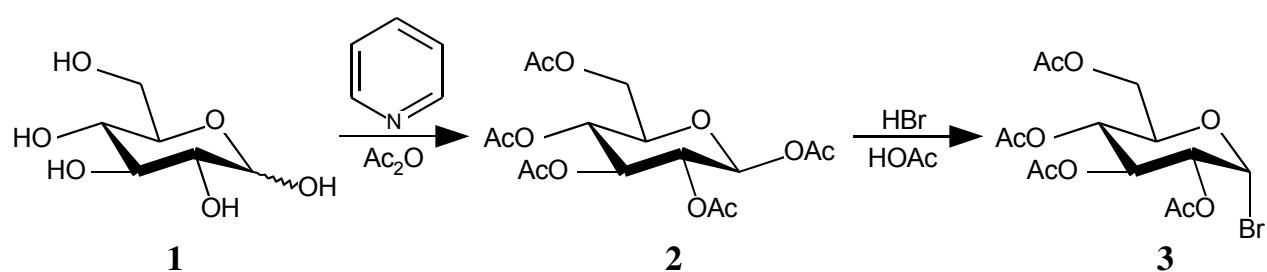
2.1 *Synthese der Vorstufen*

2.1.1 *O- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (7)*

2.1.1.1 *Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-bromglucose (3)*

In einer Zweistufenreaktion kann aus dem Monohydrat der (+)-D-Glucose (**1**) nach Schema 5 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-bromglucose (**3**) hergestellt werden.⁸⁴ Dabei wird zunächst die in Pyridin suspendierte Glucose mit Essigsäureanhydrid in das Pentaacetat **2** überführt. Während bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C ein Produktgemisch (α - und β -Form) zu erwarten wäre,⁸⁵ entsteht bei Raumtemperatur

ausschließlich die β -Form von **2**. Die anschließende Substitution des Acetatrests am C1-Atom durch Bromid verläuft unter Inversion zur α -Form. Dazu wird das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung mit Bromwasserstoff in Eisessig weiter umgesetzt. Nach 48 Stunden erhält man so 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-bromglucose (**3**). Kristallisation aus Diethylether bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ liefert farblose Kristalle mit einer Ausbeute von 78 %. Bei längerer Lagerung empfiehlt sich die Aufbewahrung bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Lichtausschluß, da sich bei Raumtemperatur schon nach wenigen Stunden eine deutliche Braunfärbung zeigt. Die Zersetzungprodukte können allerdings durch erneute Kristallisation aus Diethylether leicht abgetrennt werden.

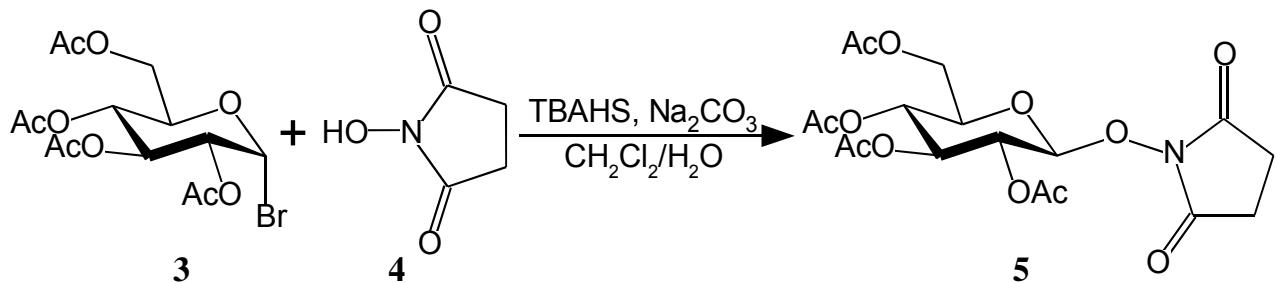


Schema 5: Synthese von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-bromglucose (**3**)

2.1.1.2 Darstellung von *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**4**)

In Anlehnung an eine Vorschrift von Roy *et. al.*⁸⁶ wird in der erhaltenen α -D-Aceto-bromglucose (**3**) das Brom in einer Zweiphasenreaktion durch *N*-Hydroxysuccinimid (**4**) substituiert (Schema 6). **Tetra-*n*-butylammoniumhydrogensulfat** (TBAHS) fungiert dabei als Phasentransferkatalysator. Die Substitution führt erneut zu einer

Inversion am anomeren C-Atom der Glucose, und es entsteht *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**5**). Diese Konfiguration der Glucose wird in der weiteren Reaktionsführung nicht mehr verändert. Somit sind alle Folgeprodukte auf die β -Stellung des Substituenten am anomeren C-Atom festgelegt.



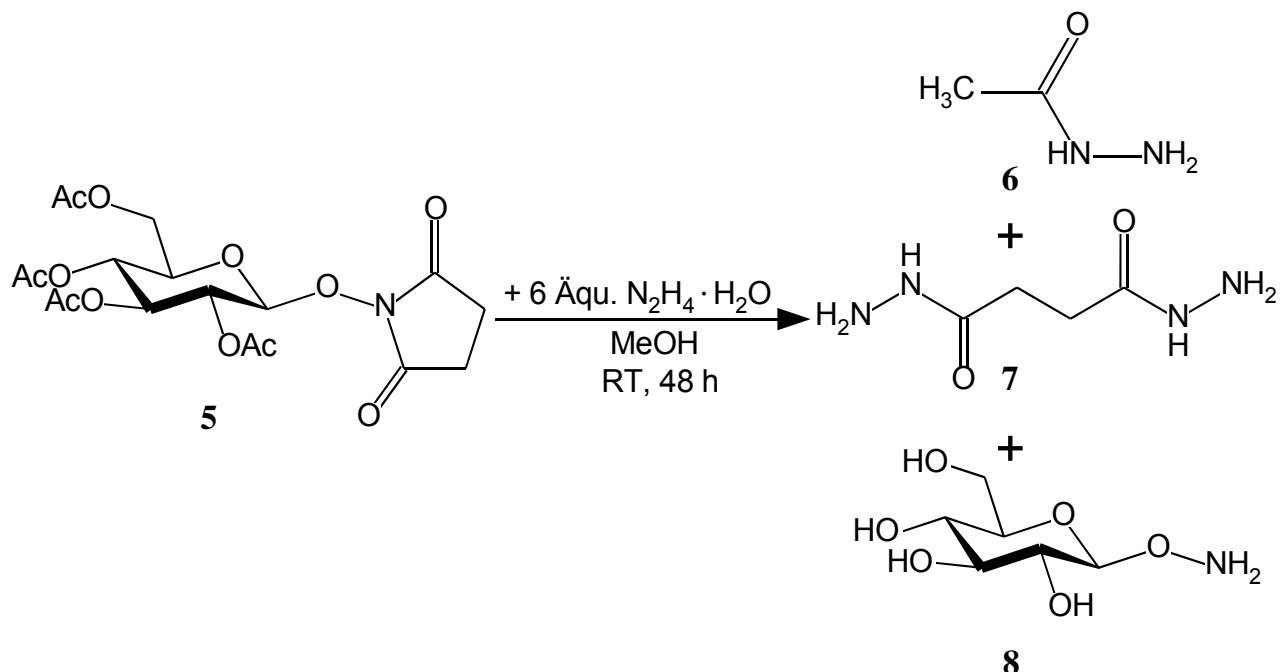
Schema 6: Synthese von *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**5**)

2.1.1.3 Darstellung von *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**8**)

In der Literatur wird über die weitere, zum freien Hydroxylamin-Derivat **8** führende Reaktion anhand des epimeren Galactose-Derivats berichtet.⁸⁶ Dabei bereitet vor allem die Abtrennung der nach Schema 7 entstehenden Nebenprodukte größere Probleme.

Das zu Beginn in Methanol als Suspension vorliegende Edukt **5** geht nach Zugabe von Hydrazinhydrat in Lösung. Es bildet sich neben *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**8**) sowohl Essigsäurehydrazid (**6**) als auch Bernsteinsäuredihydrazid (**7**). Während **6** durch die gute Löslichkeit in Methanol einfach abgetrennt werden kann, besitzen **7** und das gewünschte **8** ein sehr ähnliches Kristallisationsverhalten. Das Dihydrazid **7** ist in Methanol etwas besser löslich als das Hydroxylamin **8**, es kristallisiert jedoch etwas schneller. Im Verlauf der Reaktion fällt daher zunächst ein

Teil des gebildeten Bernsteinsäuredihydrazids (**7**) aus und kann abfiltriert werden.



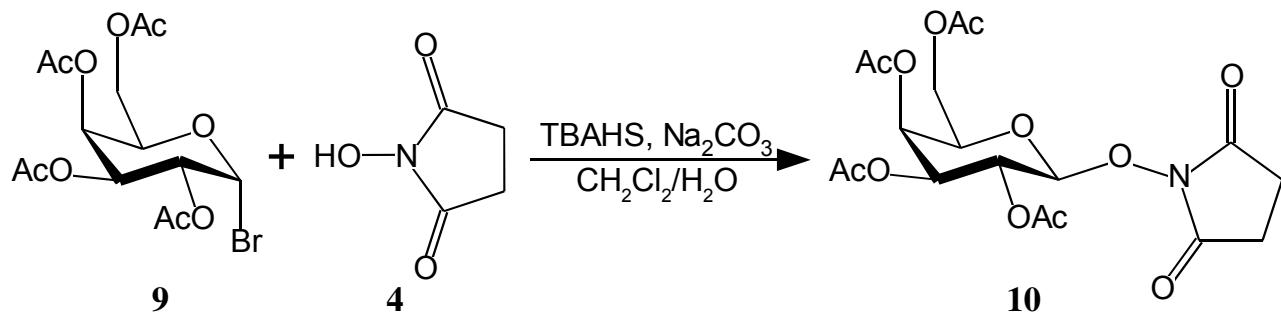
Schema 7: Umsetzung von **5** mit Hydrazinhydrat zu *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**8**)

Nach Kristallisation bei -18 °C kann ein Gemisch aus **7** und **8** abfiltriert werden. Bei der anschließenden Soxhlet-Extraktion mit Methanol kann durch Herauslösen des Dihydrazids **7** das Hydroxylamin **8** mit einer Ausbeute von 54 % gewonnen werden.

2.1.2 *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11)

2.1.2.1 Darstellung von *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (10)

Das Galactose-Analogon von **5** konnte ausgehend von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-bromgalactose (**9**) synthetisiert werden.⁸⁶ Dabei wurde **9** in einer Schema 6 entsprechenden Reaktion mit *N*-Hydroxysuccinimid (**4**) umgesetzt (Schema 8).

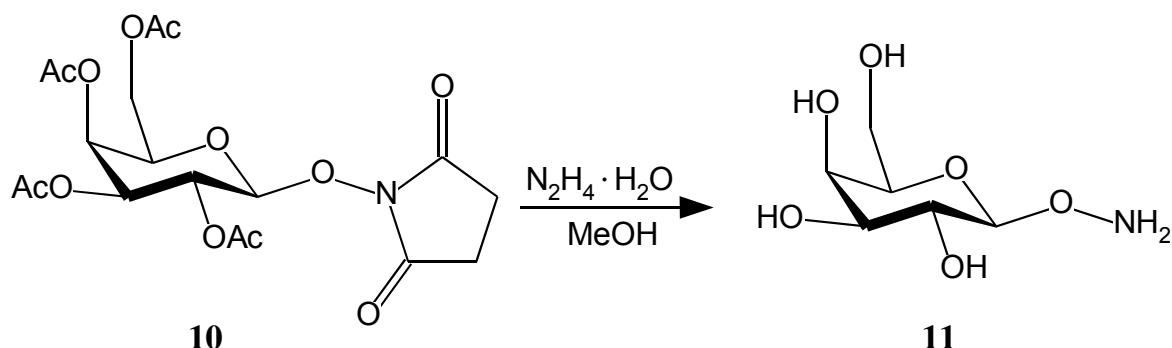


Schema 8: Umsetzung von **9** mit *N*-Hydroxysuccinimid (**4**)

Das sich nur in der Stellung einer Acetylgruppe von **5** unterscheidende *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**10**) konnte durch Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether mit einer Ausbeute von 57 % gewonnen werden.

2.1.2.2 Darstellung von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11)

In einer zu Schema 7 analogen Reaktion wird *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (10) in Methanol mit Hydrazinhydrat umgesetzt (Schema 9).⁸⁶



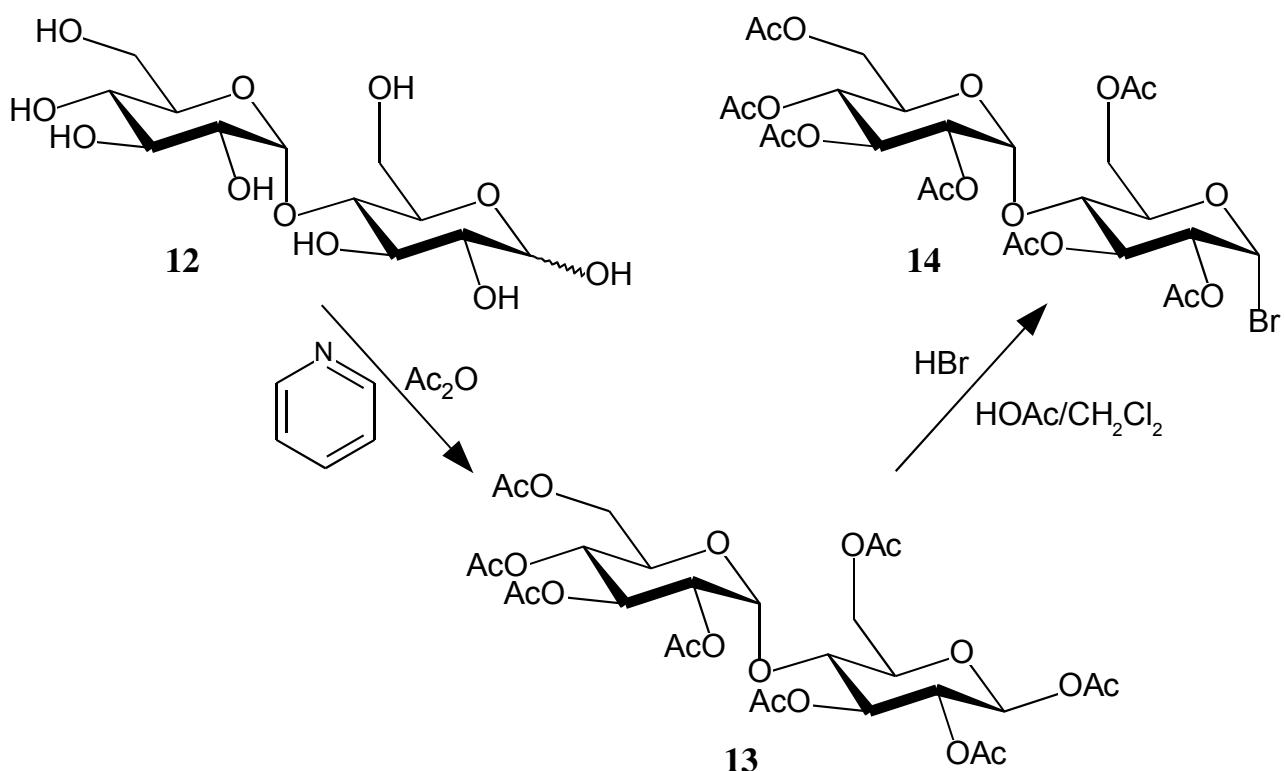
Schema 9: Synthese von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11)

Im Vergleich zum Glucose-Derivat 8 kristallisiert *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11) nochmals etwas langsamer. Dadurch wird die Abtrennung der Nebenprodukte (insbesondere 7) soweit vereinfacht, daß auf eine verlustreiche Soxhlet-Extraktion verzichtet werden kann. Nach fraktionierter Kristallisation kann 11 mit einer Ausbeute von 60 % isoliert werden.

2.1.3 *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (16)

2.1.3.1 Darstellung von 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-brommaltose (14)

Analog zur Acetylierung von (+)-D-Glucose (**1**) (Schema 5) wurde das Disaccharid D-Maltose (**12**) in Pyridin suspendiert und bei Raumtemperatur mit Essigsäure-anhydrid umgesetzt (Schema 10)^{87,88}. Auch hier bildete sich ausschließlich die β -Form der nach Kristallisation aus Ethanol resultierenden Octa-*O*-acetyl- β -D-maltose (**13**).

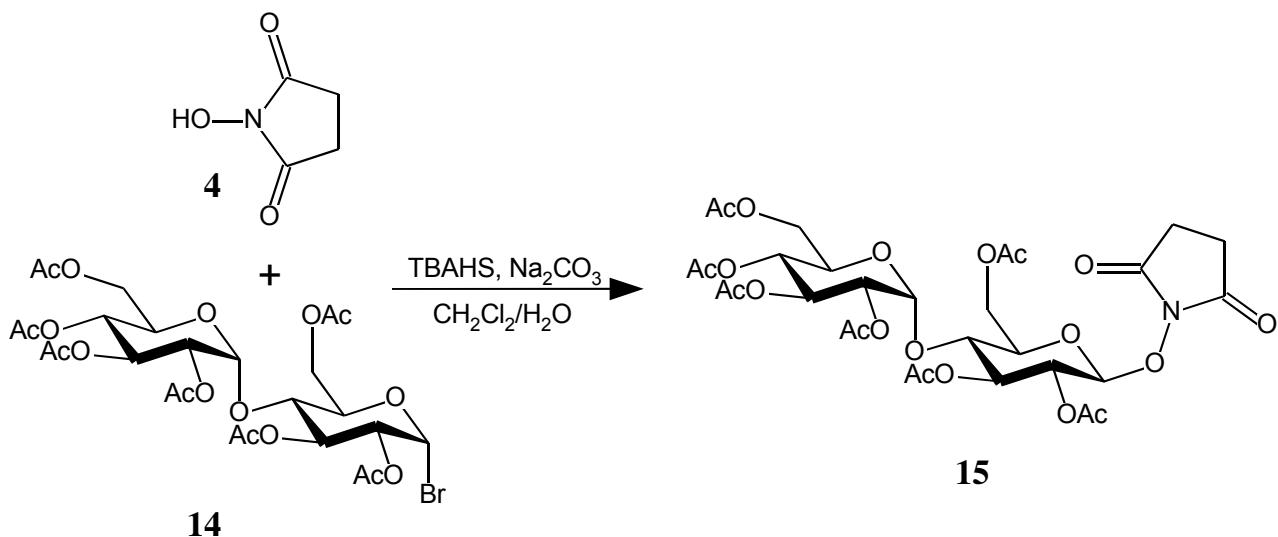


Schema 10: Synthese von 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-brommaltose (**14**)

Im Vergleich zu den zuvor eingesetzten Monosacchariden besitzen Disaccharide zwei anomere C-Atome. Bei der folgenden Substitutionsreaktion waren die Reaktionsbedingungen folglich so zu wählen, daß die Acetatgruppe an dem einen der beiden anomeren Kohlenstoffe substituiert, die Bindung zwischen den Glucose-Einheiten jedoch nicht angegriffen wird. Bei ersten Versuchen, die Reaktion wie bei den besprochenen Monosacchariden nur mit Bromwasserstoff in Eisessig durchzuführen, ergab sich ein Gemisch aus α - und β -Acetobromglucose. Durch Verkürzen der Reaktionszeit und Verdünnen der Reaktionslösung mit der dreifachen Menge Dichlormethan konnte die Substitution selektiv an der gewünschten Stelle durchgeführt werden. Nach wäßriger Aufarbeitung erhält man 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-brommaltose (**14**) mit einer Ausbeute von 51 % bezogen auf D-Maltose (**12**).

2.1.3.2 Darstellung von *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (15**)**

Die Substitution des Broms in 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-brommaltose (**14**) durch *N*-Hydroxysuccinimid (**4**) wurde analog zu den Monosacchariden (Schema 6 und 8) in einer Zweiphasenreaktion in 4 Stunden durchgeführt (Schema 11). Das resultierende *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**15**) zeigt im Vergleich zu **5** und **10** ein deutlich schlechteres Kristallisationsverhalten. Eine Reinigung durch Umkristallisation war deshalb nicht möglich. Stattdessen wurde eine Chromatographie mit Essigsäureethylester über eine große, mit Kieselgel belegte Säule durchgeführt, um das Produkt sauber zu erhalten.



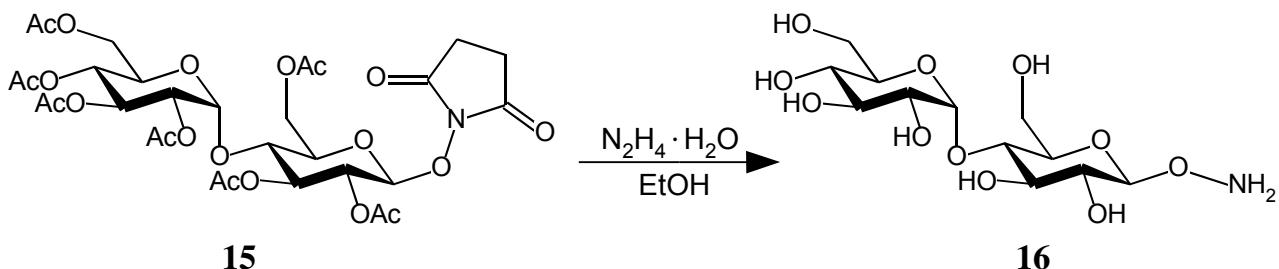
Schema 11: Umsetzung von **14** mit *N*-Hydroxysuccinimid (**4**)

2.1.3.3 Darstellung von *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (**16**)

Über die Darstellung des freien Hydroxylamin-Derivats eines Disaccharids wird in der Literatur ausgehend vom Phthalimid-Derivat der Lactose berichtet.⁸⁹ Die Abtrennung der Nebenprodukte gelingt Dumy *et. al.* allerdings nur mittels HPLC in analytischen Mengen.

Die Umsetzung von *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**15**) mit Hydrazinhydrat zu *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (**16**) erfolgte analog zur Reaktion des Glucose- bzw. Galactose-Derivats in Schema 7 und 9 (Schema 12). Da **16** im Vergleich zu den Monosacchariden wesentlich schlechter kristallisiert, wurde die Reaktion in Ethanol durchgeführt. So konnten die in Ethanol nur sehr schlecht löslichen Nebenprodukte **6** und **7** nach Kristallisation bei -18 °C abfiltriert werden. Nach Entfernen des Lösungsmittels lag *O*- β -D-Maltosyl-

hydroxylamin (**16**) in ausreichender Reinheit für die weiteren Reaktionen vor.



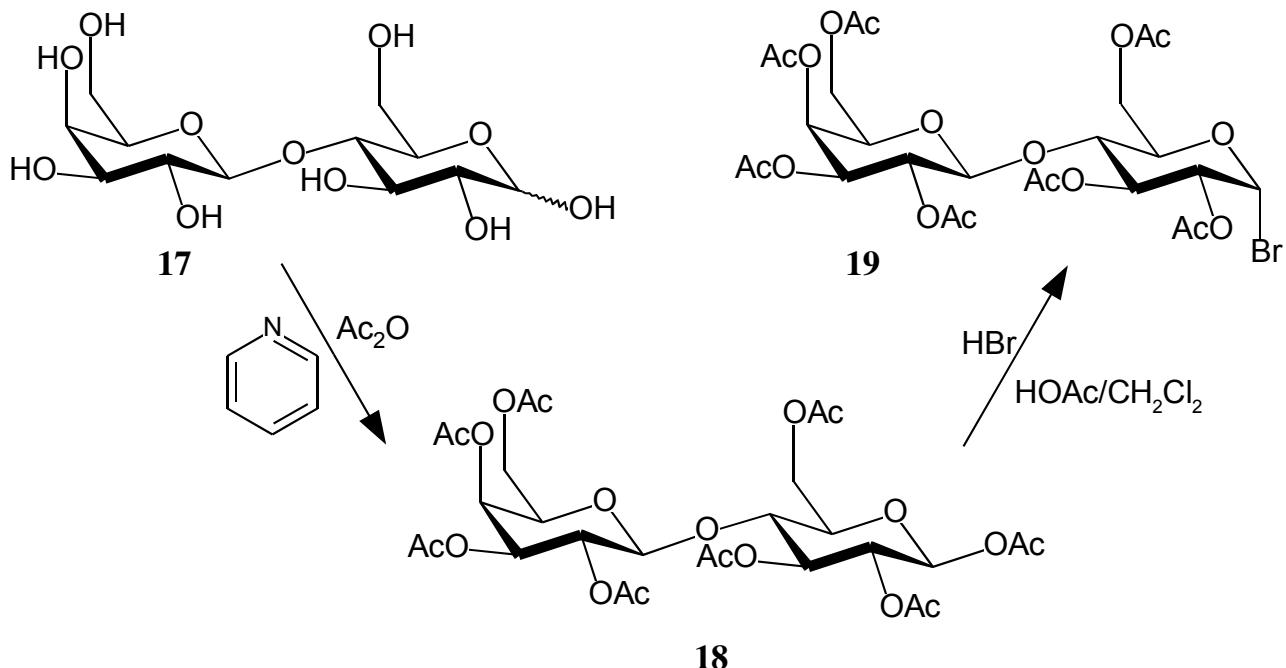
Schema 12: Synthese von *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (**16**)

2.1.4 *O*- β -D-Lactosylhydroxylamin (**21**)

2.1.4.1 Darstellung von 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-bromlactose (**19**)

Die Synthese des Lactose-Analogons von **14** erfolgte in einer Schema 10 entsprechenden, zweistufigen Reaktion. D-Lactose (**17**) wurde zunächst in Pyridin suspendiert und bei Raumtemperatur mit Essigsäureanhydrid vollständig zu Octa-*O*-acetyl- β -D-lactose (**18**) acetyliert.⁸⁷ Nach Umkristallisation aus Ethanol wurde **18** in Dichlormethan gelöst und mit in Eisessig gelöstem Bromwasserstoff zu 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-bromlactose (**19**) umgesetzt (Schema 13).

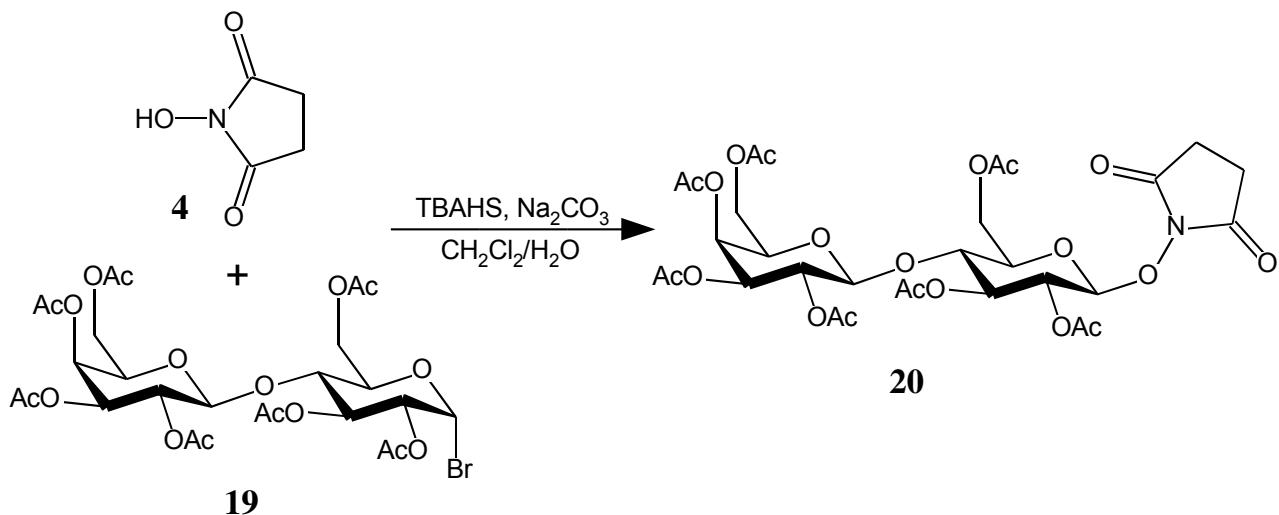
Sowohl **14** als auch **19** sind im Vergleich zu ihren Einzucker-Analoga recht temperaturstabil. Während **8** und **11** bei -18 °C gelagert werden sollten, da sie sonst schon nach wenigen Stunden eine deutlich Braunfärbung aufweisen, können die Disaccharid-Derivate **14** und **19** auch über mehrere Wochen unzersetzt bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.



Schema 13: Synthese von 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-bromlactose (**19**)

2.1.4.2 Darstellung von *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**20**)

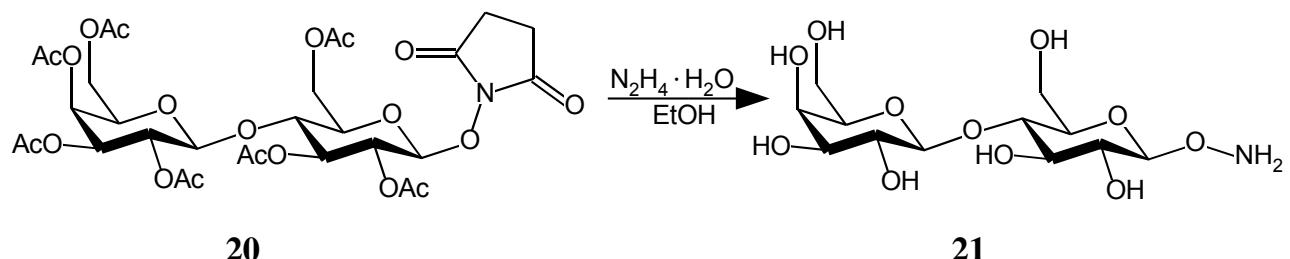
Die weitere Umsetzung von **19** wurde wie für das Maltose-Derivat **14** beschrieben in einer vierstündigen Zweiphasenreaktion durchgeführt (Schema 14). Das resultierende *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**20**) verhält sich ähnlich wie das Maltose-Derivat **15**. Auch **20** konnte nicht durch Kristallisation gereinigt werden, sondern wurde stattdessen säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester über Kieselgel gereinigt.



Schema 14: Umsetzung von **19** mit *N*-Hydroxysuccinimid (**4**)

2.1.4.3 Darstellung von *O*- β -D-Lactosylhydroxylamin (**21**)

Schema 15 zeigt die Darstellung von *O*- β -D-Lactosylhydroxylamin (**21**) in Ethanol, analog zur Synthese von **16** (Schema 12). Die Abtrennung der Nebenprodukte gelang dabei ebenfalls durch deren Kristallisation. Da **21** (wie **16**) nur sehr schlecht kristallisiert, verbleibt das gewünschte Produkt in Lösung, kann also aus dem Filtrat durch Entfernen des Lösungsmittels in ausreichender Reinheit gewonnen werden.



Schema 15: Synthese von *O*- β -D-Lactosylhydroxylamin (**21**)

2.1.5 Carbonylverbindungen

2.1.5.1 Übersicht

Für die Synthese unterschiedlicher Ligandsysteme wurden geeignete Carbonylverbindungen ausgesucht. Als phosphorhaltiger Vertreter kam 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**) zum Einsatz, welches bereits häufig als Vorstufe für chirale Iminliganden Verwendung fand.^{60,90,91,92} Pyridin-2-carbaldehyd (**23**) und Pyrrol-2-carbaldehyd (**24**) wurden als stickstoffhaltige Vorstufen eingesetzt, sowie Salicylaldehyd (**25**) mit Sauerstoff als koordinierendem Atom. Als Vertreter einer bifunktionellen Carbonylverbindung wurde Acetylaceton (**26**) verwendet. Abb. 12 gibt eine Übersicht der eingesetzten Carbonylverbindungen.

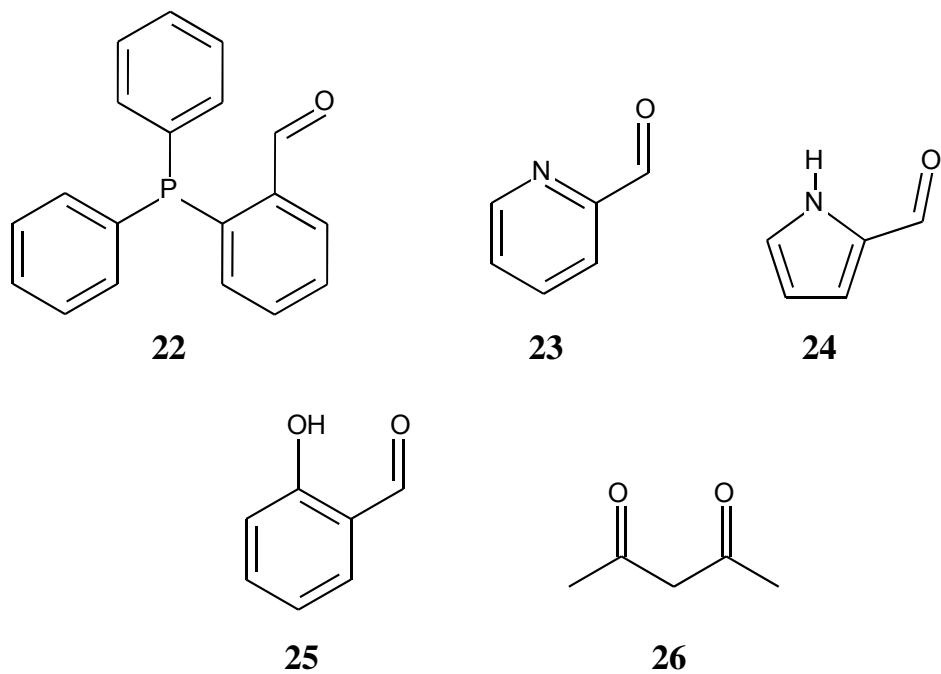
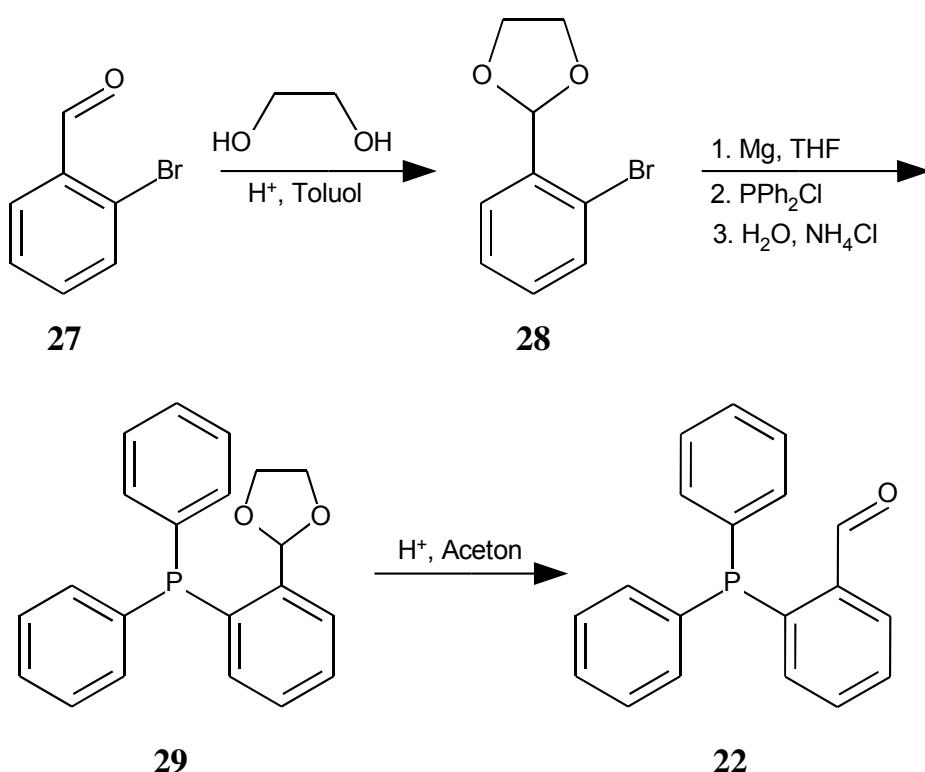


Abb. 12: Carbonylverbindungen für die Synthese der Oximether

Die aus den Verbindungen **24**, **25** und **26** resultierenden Oximether sind potentiell in der Lage, ein Proton abzugeben. Sie können daher als anionische Liganden auch mit geladenen Metallatomen neutrale Komplexe bilden.

2.1.5.2 Darstellung von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**)

Während die Verbindungen **23-26** käuflich erworben wurden, mußte **22** über eine dreistufige Synthese nach Schema 16 hergestellt werden.⁹³



Schema 16: Darstellung von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**)

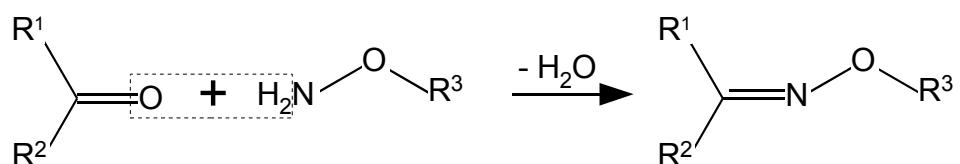
Im ersten Schritt mußte die Carbonylfunktion von 2-Brombenzaldehyd (**27**) für die darauffolgende Grignard-Synthese geschützt werden. Dazu wurde **27** in Toluol

gelöst und in Anwesenheit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat mit Ethylenglykol umgesetzt. Das bei der Acetalbildung entstehende Wasser wurde bei 130 °C mithilfe eines Wasserabscheiders aus der Reaktionslösung entfernt. Nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden wurde die Badtemperatur auf 150 °C erhöht, um das im Überschuß eingesetzte Ethylenglykol ebenfalls im Wasserabscheider zu sammeln. Nach Ausschütteln der Lösung mit wäßriger Natriumcarbonat-Lösung und Entfernen des Lösungsmittels wurde im Hochvakuum fraktionierend destilliert und die bei 65 °C übergehende Hauptfraktion gesammelt. Die Reaktion des Vollacetals **28** mit Magnesium in THF ergab die Grignard-Verbindung, welche im Anschluß bei -10 °C tropfenweise mit frisch destilliertem Chlordiphenylphosphan in THF versetzt wurde. Nach Hydrolyse mit einer wäßrigen Ammoniumchlorid-Lösung wurde die organische Phase zum Entfernen entstandener Nebenprodukte mehrmals über Kieselgel filtriert. Dabei entfärbte sich die zunächst gelbe Lösung zunehmend, und das farblose **29** konnte nach Entfernen des Lösungsmittels aus Methanol umkristallisiert werden.

Die Entschützung von 2-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1,3-dioxolan (**29**) zu 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**) erfolgte durch Kochen in Aceton mit einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Die anfangs farblose Lösung nahm dabei innerhalb kurzer Zeit die für das Produkt **22** typische, intensiv gelbe Färbung an. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden konnte das Rohprodukt durch Zugabe von Wasser und Entfernen des Acetons am Rotationsverdampfer als gelber, gröbkörniger Feststoff erhalten werden, welcher aus Methanol umkristallisiert wurde.

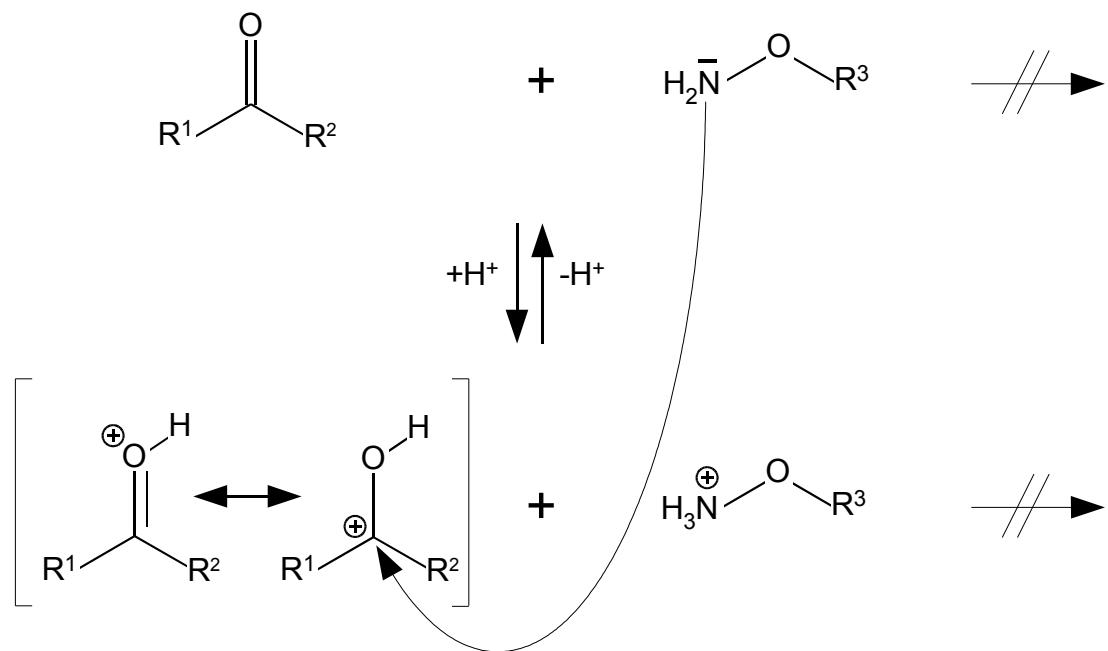
2.2 *Oximether*

Bei der Kondensation von Carbonylverbindungen mit Hydroxylamin-Derivaten entstehen Oximether. Dabei wird formal ein Äquivalent Wasser abgespalten. Die allgemeine Reaktion ist in Schema 17 dargestellt.



Schema 17: Allgemeines Reaktionsschema zur Bildung von Oximethern

Wegen der notwendigen Aktivierung der Carbonylfunktion und der Basizität der Aminogruppe ist die Reaktion pH-abhängig (Schema 18).



Schema 18: pH-Abhangigkeit der Bildung von Oximethern

Mit sinkendem pH-Wert werden die Carbonylgruppen durch Protonierung in ihre reaktive Form umgewandelt, die Aminogruppen jedoch desaktiviert. Diese auch bei der Bildung von Iminen auftretende Problematik erfordert einen pH-Wert, der einen Kompromiß zwischen aktiverter Carbonylspezies und unprotoniertem Amin darstellt. Hohe Reaktionsgeschwindigkeiten konnten bei einem pH-Wert von 4-5 gefunden werden.

2.2.1 Oximether von *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8)

2.2.1.1 Synthese und Charakterisierung von *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (30)

Für die ersten Versuche zur Kondensation von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**) mit *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**8**) nach Schema 17 wurden die Reaktionspartner im Verhältnis 1:1 eingewogen und mit Stickstoff gesättigt. Nach Zugabe von Wasser löste sich zunächst nur **8**, während das Phosphan **22** als gelber Feststoff ungelöst blieb. Um beide Edukte in Lösung zu bringen, wurde nun solange THF in kleinen Mengen zugegeben, bis sich eine klare Lösung gebildet hatte. Ein Test des pH-Werts der Lösung zeigte ein leicht basisches Milieu an. Um in den für diese Kondensationsreaktion idealen pH-Bereich 4-5 zu gelangen, wurde die Lösung mit wenig pH-Indikator (Bromkresolgrün, Umschlagsbereich pH 3.8-5.4) versetzt und solange 0.1 molare Salzsäure zugetropft, bis ein Umschlag von blau nach gelb zu beobachten war. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, wobei **8** im Gegensatz zu **22** im UV-Licht nicht zu sehen

war. Da sich zeigte, daß die Zugabe von 0.1 Äquivalenten an Säure die Reaktion ausreichend katalysierte, konnte in den weiteren Versuchen auf die Zugabe des pH-Indikators verzichtet werden. Nach 20 Stunden konnte im DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden.

Entgegen der Erwartung stellte sich heraus, daß der Oximether **30** (Abb. 13) trotz der freien OH-Gruppen in Wasser nicht löslich ist. Dadurch war es möglich, das Produkt durch Ausschütteln der Wasser-THF-Mischung mit Dichlormethan abzutrennen. Das Rohprodukt wurde über Mitteldruckchromatographie (MDC) mit Methanol/Dichlormethan (1:12) gereinigt und ergab einen glasartig zähen Feststoff. Durch erneutes Auflösen in Dichlormethan und schnelles Abziehen des Lösungsmittels konnte das Produkt **30** in Form eines farblosen, spröden Feststoffs gewonnen werden.

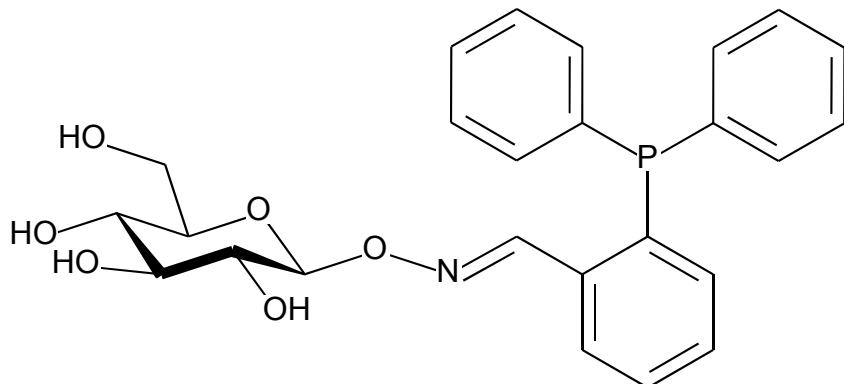


Abb. 13: *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**30**)

O-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**30**) ist in polaren organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen, Dichlormethan, Chloroform sowie Dimethylsulfoxid (DMSO) gut löslich.

Das ^{31}P -NMR-Spektrum von **30** zeigt wie erwartet ein für Triarylphosphane typisches Singulett bei -14.98 ppm. Wurde die Substanz nicht unter Schutzgas aufbewahrt, so kann ein weiterer, kleiner Peak bei 31.39 ppm beobachtet werden,

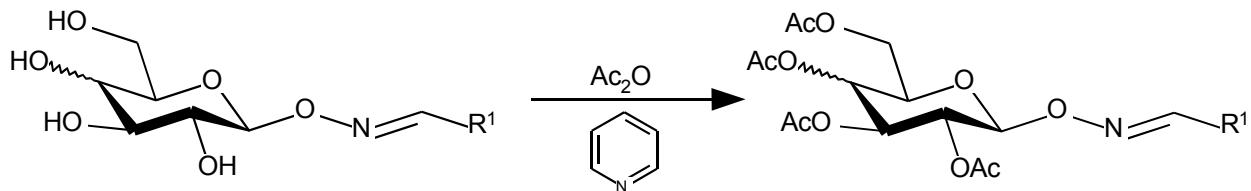
welcher vermutlich auf die oxidierte Form zurückzuführen ist.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **30** in deuteriertem DMSO zeigt die einzelnen OH-Gruppen als scharfe Doublets. Die Multipletts der Protonen am Glucoserest konnten jedoch nicht alle aufgelöst werden. Im Vergleich zu den Spektren der Edukte liegt der größte Unterschied in der Verschiebung des Protons am Formylkohlenstoff. Das beim Edukt **22** bei 10.50 ppm erscheinende Singulett ist im Produkt deutlich zu höherem Feld (8.74 ppm) verschoben. Das Signal des Protons am anomeren Kohlenstoffatom des Glucoserests zeigt ebenfalls eine deutliche Änderung. Das betreffende Doublett ist im Vergleich zum Spektrum von **8** (4.44 ppm) zu tieferem Feld hin verschoben (4.83 ppm). Da die Signale dieser Protonen mit keinen anderen Signalen überlagern, konnte der Verlauf der Reaktion gut mittels ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt werden.

2.2.1.2 Synthese und Charakterisierung von *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (31)

Wie eingangs erwähnt, sollten die freien OH-Gruppen der synthetisierten Oximether durch Veresterung mit Essigsäure derivatisiert werden. Bei **30**, wie auch bei den später aufgeführten Liganden, gelang dies durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin nach dem allgemeinen Schema 19.

Das in wenig Pyridin gelöste Edukt **30** wurde mit einem Überschuß an Essigsäureanhydrid 20 Stunden gerührt und auf Eiswasser gegossen. Nachdem das Pyridin durch Zugabe von 20 %iger Salzsäure in die wäßrige Phase überführt wurde, konnte das Produkt **31** (Abb. 14) durch Auschütteln mit Dichlormethan abgetrennt werden.



Schema 19: Allgemeine Darstellung von peracetylierten Oximethern

Das ³¹P-NMR-Spektrum von **31** zeigt im Vergleich zu **30** mit einem Peak bei -13.8 ppm nur einen kleinen Unterschied.

Im ¹H-NMR-Spektrum sind durch die Acetylierung deutlichere Unterschiede zum Edukt **30** zu erkennen, insbesondere in den Verschiebungen der Protonen am Glucosegerüst. Das am ehemaligen Formylkohlenstoff gebundene Proton zeigt jedoch mit 8.83 ppm in etwa die gleiche Verschiebung wie in **30** (8.74 ppm).

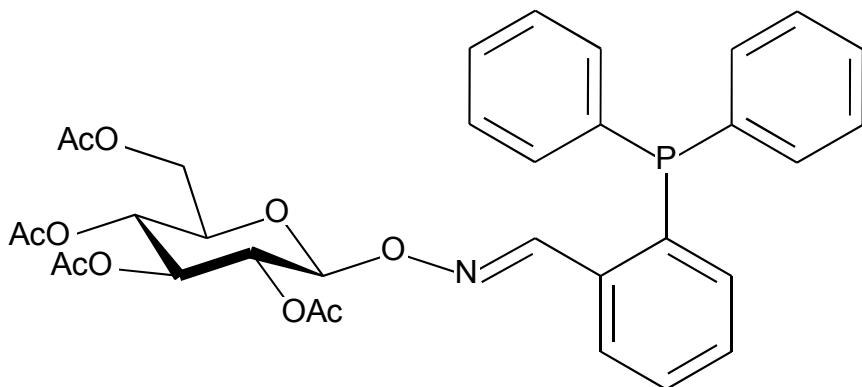


Abb. 14: *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**31**)

Auf einen genauen Vergleich der Spektren von **30** und **31** wird hier verzichtet, da einerseits die durch den Phosphor hervorgerufenen Kopplungen mit den Protonen beide Spektren komplizieren und andererseits die Signale der OH-Gruppen im Spektrum von **30** dessen Übersichtlichkeit stark vermindern. Der Vergleich zwischen

den Spektren der unveresterten und der acetylierten Form wird aber im folgenden anhand der Oximether von Pyridin-2-carbaldehyd nachgeholt, da er sich dort besser anbietet.

2.2.1.3 Synthese und Charakterisierung von *O*- β -D-Glucopyranosyl-pyridin-2-carbaldoxim (32) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (33)

Wie bereits unter 2.2.1.1 gezeigt, können durch Kondensation von **8** mit den entsprechenden Carbonylverbindungen unter Zusatz von 0.1 Äquivalenten HCl die gewünschten Oximether nach Schema 17 dargestellt werden. Im Fall des Carbonyls Pyridin-2-carbaldehyd (**23**) konnte auf die Zugabe von THF verzichtet werden, da sowohl die beiden Edukte **8** und **23** als auch das Produkt *O*- β -D-Glucopyranosyl-pyridin-2-carbaldoxim (**32**) ausreichend wasserlöslich sind. Das nach 16 Stunden Reaktionszeit und Entfernen des Wassers erhaltene Rohprodukt wurde mittels MDC (Ethylacetat/Methanol 7:3) gereinigt (Abb. 15).

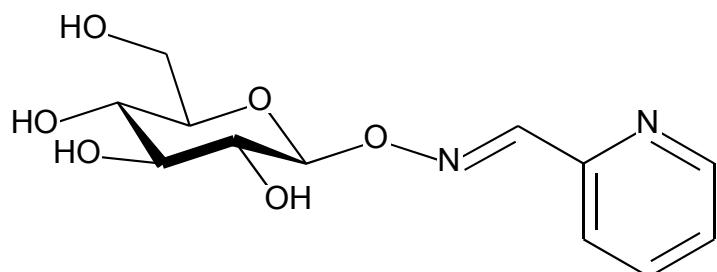


Abb. 15: *O*- β -D-Glucopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (**32**)

Der Oximether **32** konnte als farbloser, spröder Feststoff mit einer Ausbeute von

92 % isoliert werden. Er ist in Wasser und Methanol sehr gut, in Ethanol gut, in unpolaren Lösungsmitteln jedoch kaum bzw. nicht löslich.

Die OH-Gruppen von **32** konnten analog zur Veresterung von **30** ebenfalls acetyliert werden (Schema 19). Das in Abb. 16 gezeigte *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**33**) wurde mittels Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 50:1 gereinigt.

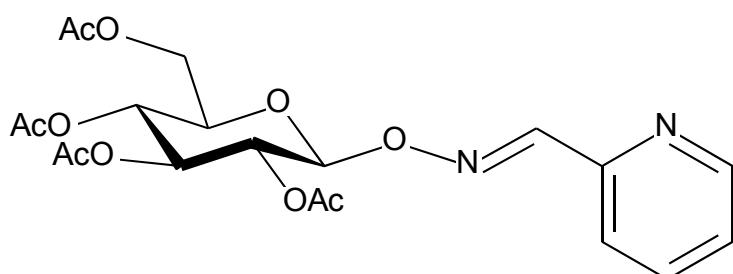


Abb. 16: *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**33**)

Der Vergleich der in Abb. 17 dargestellten ^1H -NMR-Spektren von **32** und **33** zeigt die unterschiedlichen Verschiebungen einiger Protonen des Glucoserests. Während die vier an den Kohlenstoffatomen C¹, C⁵ und C⁶ gebundenen Wasserstoffatome in der acetylierten Form nur wenig (0.2-0.5 ppm) zu niedrigerem Feld hin verschoben sind, erfahren die Protonen H² bis H⁴ eine starke Tieffeldverschiebung von ca. 2 ppm. Die stärker elektronenziehende Wirkung der Estergruppen im Vergleich zu den OH-Funktionen wirkt sich offenbar nur dann merklich auf die Verschiebung der Protonen aus, wenn OH-Gruppen sowohl in α - als auch in β -Stellung bezüglich des Protons ausgetauscht werden. Die Lage des Oximprotons dagegen ist in beiden Spektren praktisch identisch. Diese Tatsache ist umso erwähnenswerter, als die beiden Spektren in unterschiedlichen Lösungsmitteln (D_2O für **32** und CDCl_3 für **33**) aufgenommen wurden. Die Signale der Pyridinprotonen erfahren nur kleine

Änderungen.

Grundsätzlich konnte festgestellt werden, daß bei allen untersuchten Oximethern die Unterschiede der Pyranoseprotonen in den Spektren der vorgestellten Systematik folgen. Die auf der Galactose beruhenden Oximether besitzen zwar unterschiedliche Multiplettstrukturen, verhalten sich jedoch bezüglich der chemischen Verschiebungen nach Acetylierung analog zu den Glucose-Derivaten.

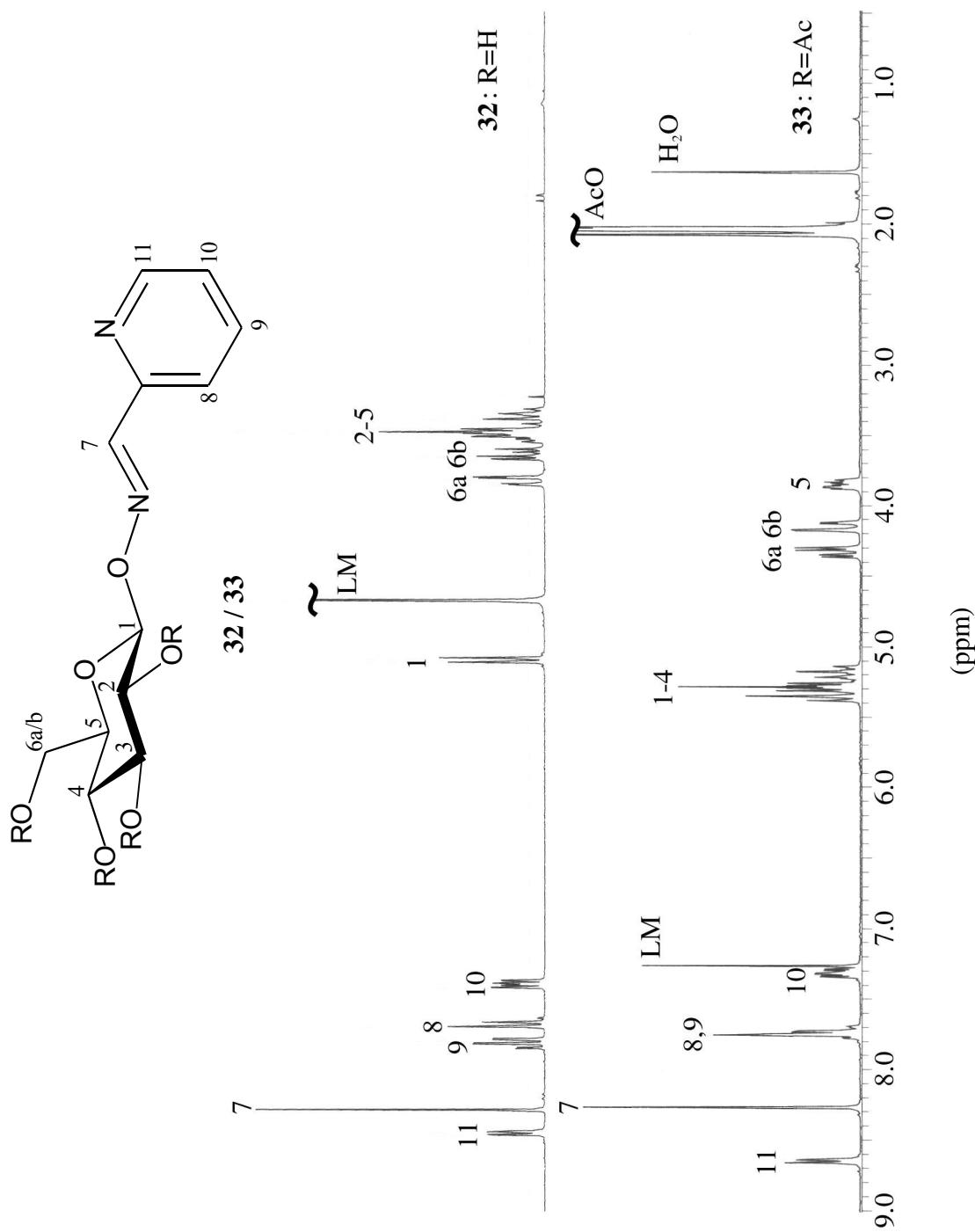


Abb. 17: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von **32** (250 MHz, D₂O) und **33** (250 MHz, CDCl₃)

2.2.1.4 Synthese und Charakterisierung von *O*- β -D-Glucopyranosyl-pyrrol-2-carbaldoxim (34)

Neben den aufgeführten neutralen Liganden sollten durch den Einsatz geeigneter Carbonyle auch potentiell anionische Liganden synthetisiert werden. Dabei kamen Pyrrol-2-carbaldehyd (24), Salicylaldehyd (25) und das Diketon Acetylaceton (25) zum Einsatz. Durch Abspaltung eines Protons – im Fall von 24 handelt es sich um das am Pyrrol-Stickstoff gebundene Wasserstoffatom – kann nun auch mit einem geladenen Zentralatom ein nach außen neutraler Komplex erhalten werden. Ein Beispiel für einen Rhodium(I)-Komplex mit einem entsprechenden Imin-Liganden zeigt Abb. 18.^{94,95}

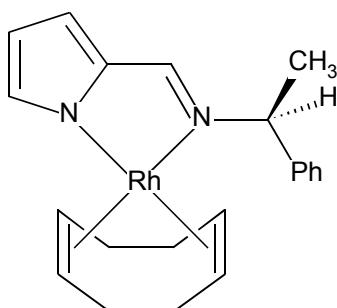


Abb. 18: Beispiel für einen neutralen Komplex mit einem anionischen Pyrrolimin-Liganden

Da Pyrrol-2-carbaldehyd (24) als sekundäres Amin auch protoniert werden kann, wurde bei der nach Schema 17 durchgeführten Oximether-Bildung mehr Salzsäure (ca. 0.4 Äquivalente) benötigt, um die pH-abhängige Reaktion zu starten. Nach einer Reaktionszeit von drei Stunden konnte überschüssiges 24 durch Auschütteln der Reaktionsmischung mit Dichlormethan abgetrennt werden. Das nach Entfernen des

Wassers verbleibende *O*- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (**34**) (Abb. 19) war dank der vollständigen Umsetzung des eingesetzten Hydroxylamins **8** bereits ausreichend rein. Auf eine Veresterung mit Essigsäureanhydrid wurde verzichtet.

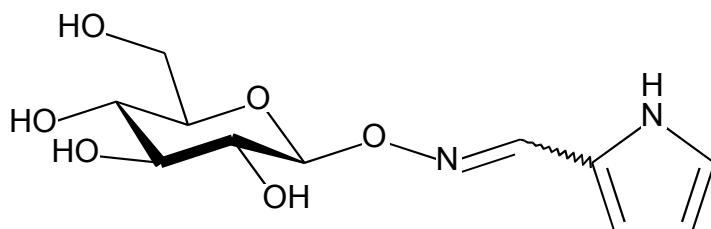


Abb. 19: *O*- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (**34**)

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt, daß es sich bei dem erhaltenen Produkt um ein Gemisch aus *E*- und *Z*-Form von **34** im Verhältnis 67:33 handelt (Abb. 20). Alle Versuche, die beiden Isomere voneinander zu trennen, blieben ohne Erfolg. Grundsätzlich können alle Oximether in *E*- und *Z*-Konfiguration vorliegen, aus sterischen Gründen wird jedoch meist die *E*-Form bevorzugt. Die Tatsache, daß bei der Synthese von **34** beide Isomere entstehen und auch in Lösung stabil sind, ist wohl auf die Bildung von Wasserstoffbrücken zurückzuführen. In Abb. 20 sind die Wasserstoffbrückenbindungen in den Strukturformeln von **34(E)** und **34(Z)** angedeutet.

Eine Auflösung der sich überlagernden Multipletts der Protonen H^2 - H^5 gelang nicht. Die Wasserstoffatome an C^6 haben in beiden Verbindungen gleiche chemische Verschiebungen. Während sich die Signale von H^1 in beiden Spezies nur sehr gering (0.02 ppm) unterscheiden, sind die Unterschiede bei den Pyrrol-Protonen aufgrund des konjuguierten π -Systems umso besser zu erkennen. So differieren die Verschiebungen der beiden H^9 , welche am weitesten von der Oxim-Doppelbindung entfernt sind, um 0.06 ppm. Auf die Protonen H^8 und H^{10} hat die unterschiedliche

Konfiguration einen noch deutlicheren Einfluß (0.13 ppm für H⁸ und 0.24 ppm für H¹⁰). Die Wasserstoffatome H⁷ und H¹¹ zeigen wie erwartet die größten Unterschiede zwischen den beiden Verbindungen (H⁷: 0.68 ppm, H¹¹: 0.46 ppm).

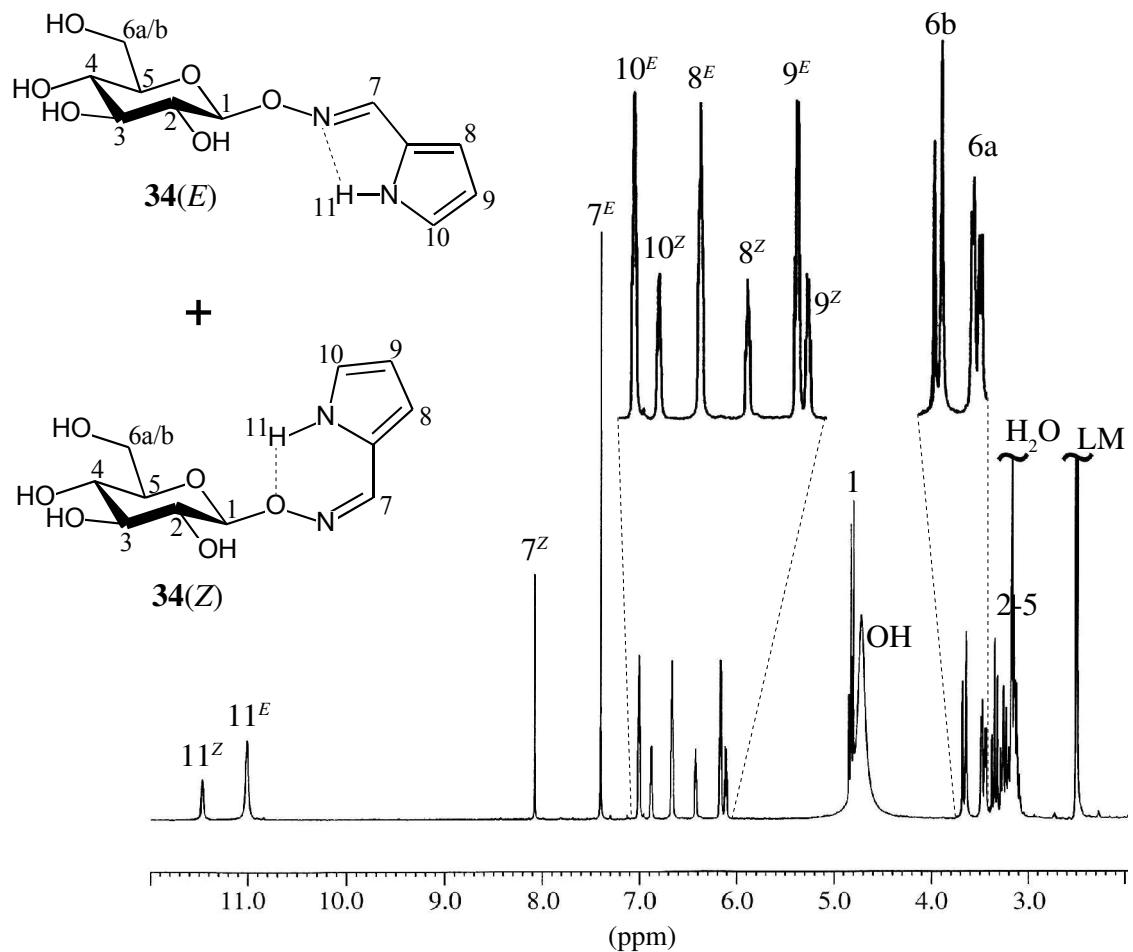


Abb. 20: ¹H-NMR-Spektrum von **34** (300 MHz, DMSO-d₆)

2.2.1.5 Synthese und Charakterisierung von *O*- β -D-Glucopyranosyl-salicylaldoxim (35)

Der in der Übersicht (Abb. 12) gezeigte Salicylaldehyd (**25**) wurde ebenfalls zur Oximether-Synthese mit **8** eingesetzt. Das Proton der Phenylgruppe ist wegen seiner hohen Acidität leicht abzuspalten. Die Synthese des in Abb. 21 gezeigten *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxims (**35**) nach Schema 17 wurde dadurch insofern vereinfacht, als sich die Zugabe von Säure erübrigte.

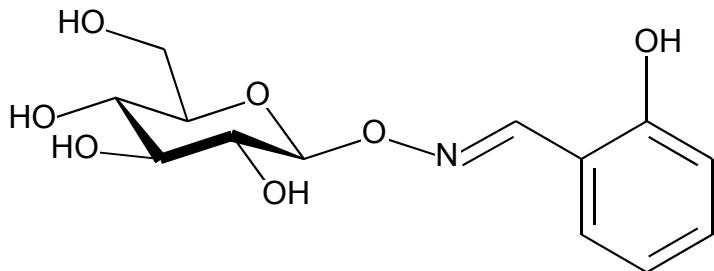


Abb. 21: *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (**35**)

Der Aldehyd **25** wurde dabei im Überschuß eingesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels konnte verbleibendes **25** durch Versetzen des Rohprodukts mit Ethylacetat gelöst werden. Der zurückbleibende Feststoff wurde abfiltriert und war dank der vollständigen Umsetzung des Hydroxylamins **18** bereits ausreichend rein. Das hygrokopische, anfangs farblose Produkt verfärbte sich nach einigen Tagen langsam gelb, trotz Lagerung unter Stickstoff und Lichtausschluß. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten jedoch auch nach längerer Zeit kaum Verunreinigungen gefunden werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **35** lassen sich anders als bei **34** nur die Signale eines

Konfigurationsisomeren (*E*) finden. Der Grund dafür liegt zum einen darin, daß die Wasserstoffbrückenbindung eines möglichen *Z*-konfigurierten Produkts über einen weniger stabilen 7-Ring realisiert werden müßte, zum anderen ist das Phenolproton für die nötige Stabilisierung einer solchen Konfiguration viel zu acide. Die chemischen Verschiebungen der Glucose-Protonen entsprechen praktisch den Signalen von **32**.

2.2.1.6 Synthese und Charakterisierung von Bis-*O*- β -D-glucopyranosyl-pentan-2,4-dioxim (36) und Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (37)

Neben Monocarbonyl-Verbindungen, welche ein zusätzliches Koordinationszentrum besitzen, wurde Acetylaceton (**26**) als Vertreter für ein Dicarbonyl ohne weiteres Heteroatom in der Oximether-Synthese verwendet. Das Kondensationsprodukt sollte durch die beiden in den Oximether-Brücken vorhandenen Stickstoffatome als zweizähniger Ligand fungieren. Durch die Anwesenheit des für die Keto-Enol-Tautomerie von **26** verantwortlichen aciden Protons ist der Oximether **36** (Abb. 22) ebenfalls in der Lage, als anionischer Ligand nach außen neutrale Komplexe zu bilden.

Die Synthese von **36** verlief säurekatalytisch mit einem Überschuß an Hydroxylamin **8** in Wasser bei 40 °C. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mittels Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Eisessig (12:1:0 → 0:1:0 → 0:30:1) gereinigt.

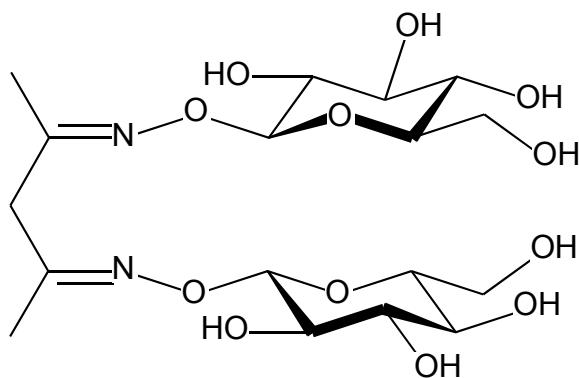


Abb. 22: Bis-*O*-β-D-glucopyranosylpentan-2,4-dioxim (**36**)

Die Veresterung nach Schema 19 ergab Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (**37**) (Abb. 23). Das peracetylierte **37** konnte durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (12:1) gereinigt werden.

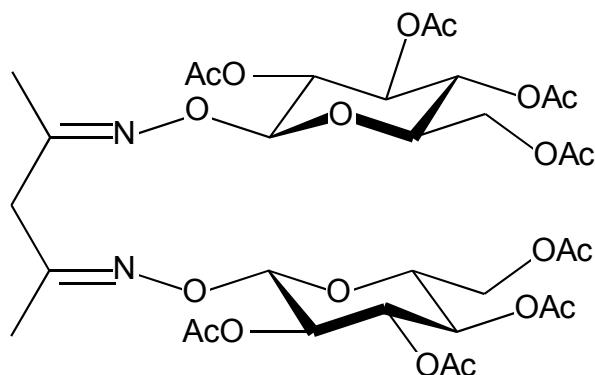


Abb. 23: Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (**37**)

Obwohl die Auflösung der sich überlagernden Glucoseprotonen nicht gelang, vereinfachen sich aufgrund der vorhandenen C₂-Symmetrie in **36** und **37** die ¹H-NMR-Spektren der beiden Substanzen. Die jeweiligen Protonen der zwei Glucosereste sind chemisch äquivalent.

2.2.2 Oximether von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11)

Neben *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8) wurde auch *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11) zur Ligandensynthese verwendet. Mit den entsprechenden Galactose-Liganden kann der Einfluß des chiralen Rests in der stereoselektiven Katalyse überprüft werden.

Die Synthesen waren mit jenen der Glucose-Derivate, welche sich von den Galactose-Verbindungen nur in der Konfiguration einer OH-Gruppe unterscheiden, identisch. Auf eine erneute Versuchsbeschreibung wird daher an dieser Stelle verzichtet. Lediglich auf die Aufarbeitung und Reinigung der Liganden sowie deren Charakterisierung soll hier mit einem Querverweis auf die Glucose-Analoga eingegangen werden.

2.2.2.1 *O*-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (38) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (39)

Ausgehend von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11) und 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22) wurden die Oximether *O*-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (38) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (39) wie unter 2.2.1.1 und 2.2.1.2 beschrieben durch Kondensation und anschließende Veresterung erhalten (Abb. 24). Die Reinigung von 38 erfolgte wie zuvor für 30. Für die Säulenchromatographie von

39 wurde Ethylacetat/Hexan (2:1) als Eluens verwendet.

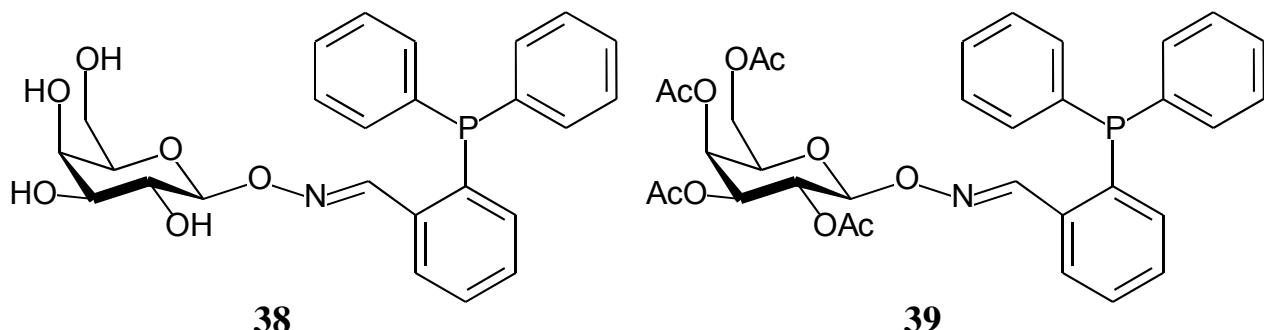


Abb. 24: *O*-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**38**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**39**)

Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **38** und **39** unterscheiden sich von ihren Glucose-Analoga nur insofern, als die Multipletts der Pyranoseprotonen weiter zusammenrücken und somit eine Zuordnung erschweren. Der unter 2.2.1.3 beschriebene Trend zur Veränderung der Verschiebungen durch Acetylierung von **32** wird auch hier bestätigt. Im ^{31}P -NMR-Spektrum beider Substanzen finden sich neben einem Singulett für das Produkt keine weiteren Signale von etwaigen oxidierten Phosphanen. Der Austausch des Pyranoserests macht sich in den chemischen Verschiebungen praktisch nicht bemerkbar.

2.2.2.2 *O*- β -D-Galactopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (40) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (41)

Die in Abb. 25 gezeigten Galactose-Derivate von Pyridin-2-carbaldehyd (**23**) wurden analog zu den unter 2.2.1.3 beschriebenen Glucose-Verbindungen hergestellt. Die Reinigung erfolgte in beiden Fällen durch MDC, mit Ethylacetat/Methanol (3:2) für **40** bzw. Ethylacetat/n-Hexan (3:1) für **41**.

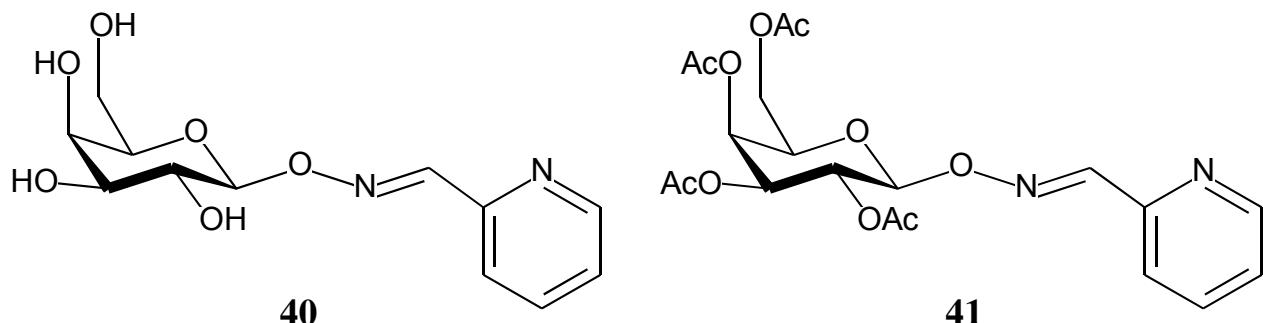


Abb. 25: *O*- β -D-Galactopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (**40**) und *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**41**)

Die ^1H -NMR-Spektren beider Substanzen unterscheiden sich wie erwartet nur unwesentlich (im Bereich der Pyranose-Protonen) von jenen der Glucose-Derivate. Die Verschiebungen der Pyridin-Protonen sind praktisch identisch.

2.2.2.3 *O*- β -D-Galactopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (42)

Das durch Kondensation von *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11) mit Pyrrol-2-carbaldehyd (24) analog zu 2.2.1.4 dargestellte *O*- β -D-Galactopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (42) ist in Abb. 26 aufgeführt. Das ebenfalls gelbe Produkt fällt wie die Glucose-Verbindung als Gemisch aus *E*- und *Z*-Enantiomer (66:34) an. Dabei hat die unterschiedliche Konfiguration am C4-Atom des Zuckerrests praktisch keinen Einfluß auf das (*E/Z*)-Verhältnis des Produkts.

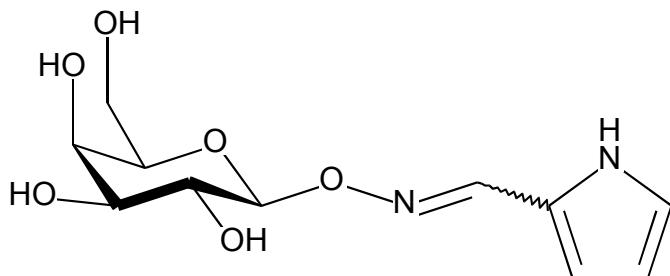


Abb. 26: *O*- β -D-Galactopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (42)

Die ^1H -NMR-Spektren der Pyrrol-Derivate 34 und 42 zeigen große Ähnlichkeit. Die Multipletts der Wasserstoffatome des Pyranoserests konnten auch hier nicht aufgelöst werden. In beiden Fällen ließen sich jedoch die genauen Verschiebungen der Pyrrol-Protonen ermitteln, anhand derer das Produktverhältnis gut abgelesen werden kann.

2.2.2.4 *O*- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (43)

In Abb. 27 ist das analog zu 2.2.1.5 aus *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11) und Salicylaldehyd (25) synthetisierte *O*- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (43) dargestellt. Ebenso wie bei 35 lässt sich nach einiger Zeit eine Gelbfärbung des hygroskopischen Produkts feststellen.

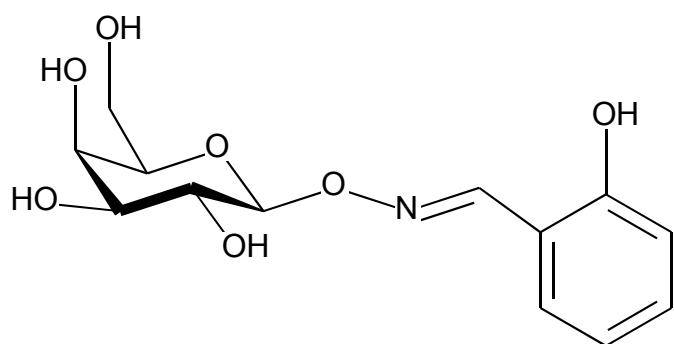


Abb. 27: *O*- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (43)

Auch in den ^1H -NMR-Spektren der beiden Salicylaldehyd-Derivate 35 und 43 sind, wie bei den zuvor angeführten Glucose- und Galactose-Verbindungen, nur kleine Unterschiede im Bereich der Pyranose-Protonen zu erkennen.

2.2.2.5 Bis-*O*- β -D-galactopyranosylpentan-2,4-dioxim (44) und Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (45)

Die Synthese der in Abb. 28 gezeigten Verbindungen **44** und **45** verlief analog zu der unter 2.2.1.6 beschriebenen Darstellung der Glucose-Verbindungen.

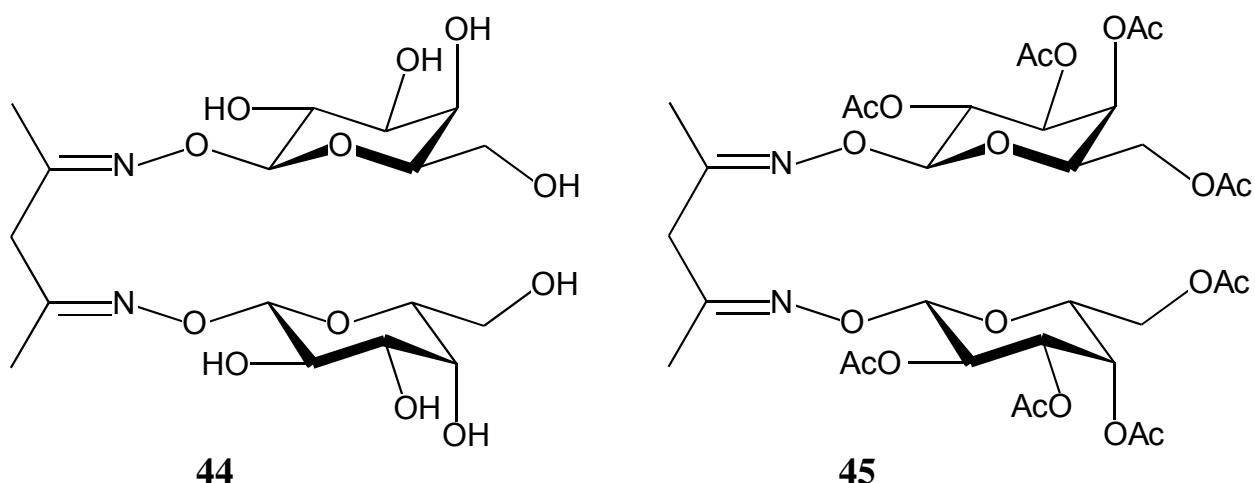


Abb. 28: Bis-*O*- β -D-galactopyranosylpentan-2,4-dioxim (**44**) und Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (**45**)

Auch in den ^1H -NMR-Spektren der Acetylacetone-Derivate **44** und **45** konnten keine größeren Unterschiede im Vergleich zu ihren Glucose-Analoga **36** und **37** gefunden werden.

2.2.3 Oximether von *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (16) und *O*- β -D-Lactosylhydroxylamin (21)

Neben den Monosaccharid-Derivaten *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8) und *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11) wurden auch die Hydroxylamin-Derivate der beiden Disaccharide Maltose (12) und Lactose (17) zur Ligandensynthese eingesetzt. Während sich die Monosaccharid-Verbindungen lediglich in der Konfiguration einer OH-Gruppe unterscheiden, variieren die beiden Zweifachzucker in der Anordnung des gesamten zweiten Zuckersechsringes (Abb. 29).

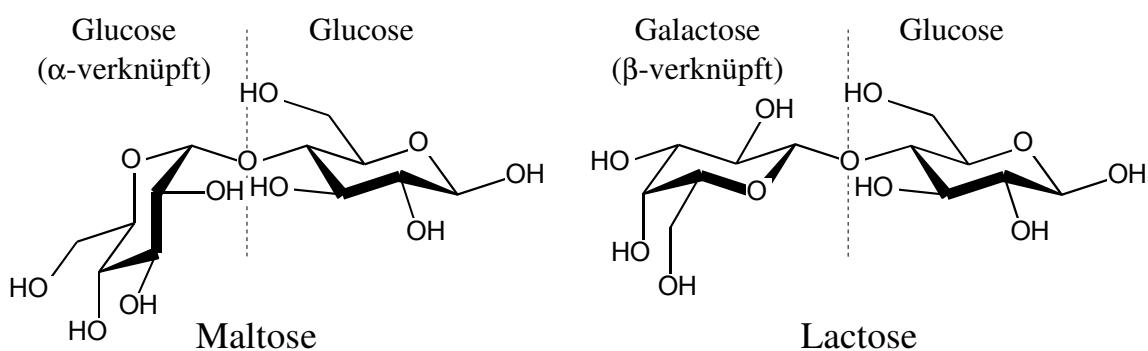


Abb. 29: Maltose und Lactose – zwei unterschiedlich verknüpfte Disaccharide

Als Carbonylverbindung für die Disaccharid-Liganden wurde in Hinblick auf den Einsatz in der Rhodium-katalysierten Hydrierung das Phosphan 22 ausgewählt.

2.2.3.1 *O*- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46) und *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (47)

Die beiden Oximether *O*- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46) und *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (47) konnten, wie unter 2.2.1.1 und 2.2.1.2 beschrieben, durch Kondensation von *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (16) mit 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22) und anschließende Veresterung erhalten werden (Abb. 30).

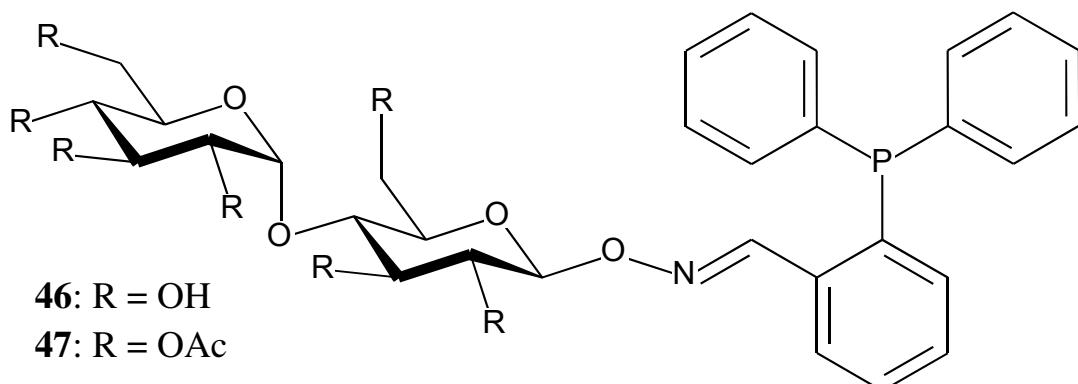


Abb. 30: *O*- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46) und *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (47)

Der bei der Kondensation im Überschuß eingesetzte wasserunlösliche Aldehyd 22 kann vom Produkt 46 durch Extrahieren der Reaktionslösung mit Dichlormethan abgetrennt werden. Während 46 als zähes, farbloses Öl erhalten wurde, konnte 47 nach Chromatographie mit Dichlormethan/Methanol (12:1) als farbloser Feststoff isoliert werden.

In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **46** und **47** werden die Multipletts der Glucose-Protonen von jenen der zweiten Zuckereinheit überlagert, so daß eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Multipletts der Zuckerprotonen nicht mehr erfolgen kann. Die Signale der aromatischen Protonen zeigen im Vergleich mit den Glucose- bzw. Galactose-Verbindungen keine signifikanten Unterschiede. Auch im ^{31}P -NMR-Spektrum macht sich die veränderte chemische Umgebung kaum bemerkbar.

2.2.3.2 *O*- β -D-Lactosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**48**) und *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**49**)

Die in Abb. 31 gezeigten Derivate von 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (**22**) wurden analog zu den unter 2.2.3.1 beschriebenen Maltose-Verbindungen hergestellt.

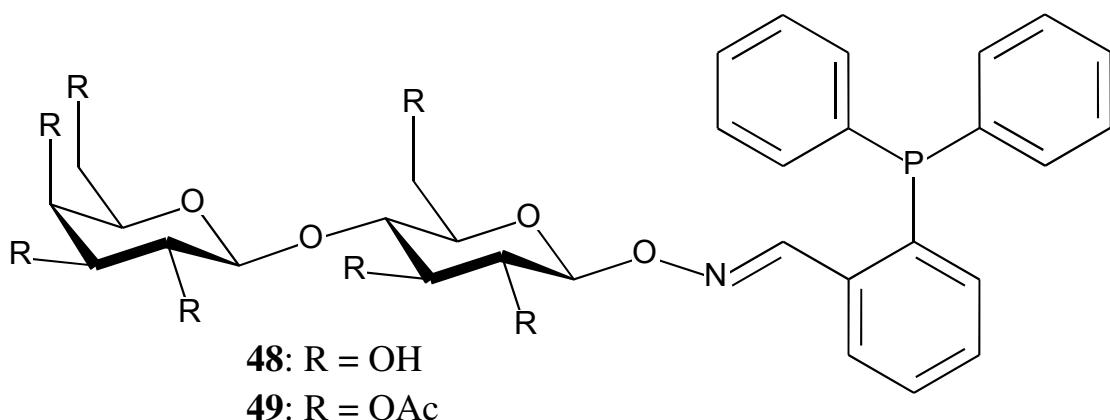


Abb. 31: *O*- β -D-Lactosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**48**) und *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**49**)

Ligandensynthese

Die ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektren zeigen wie erwartet große Ähnlichkeit mit jenen ihrer Maltose-Analoga. Auch hier gelang es nicht, die Multipletts der Pyranose-Protonen aufzulösen.

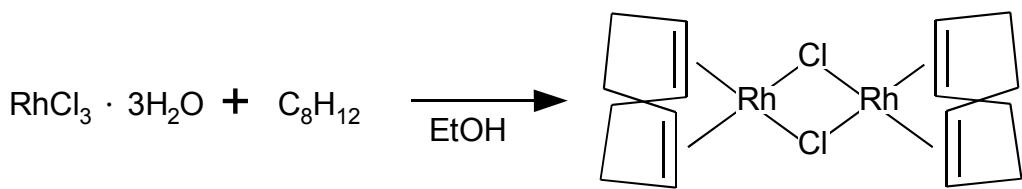
3. Katalysen

Wie eingangs erwähnt, war ein Ziel dieser Arbeit die enantioselektive katalytische Hydrierung von Folsäure zu (6*S*)-*Leucovorin*. In der Wahl des Lösungsmittels ist man dabei auf schwach alkalische, wäßrige Lösungen beschränkt, da Folsäure in anderen Lösungsmitteln entweder unlöslich ist oder zerstört wird. Hier kommen die im ersten Teil dieser Arbeit synthetisierten hydrolysestabilen Oximether-Liganden zum Einsatz, welche sowohl in der homogenen (wasserlösliche Form) als auch in der heterogenen Katalyse (acetylierte Form) getestet werden. Bisher konnten Enantiomerenüberschüsse von maximal 37.9 % (homogen) bzw. 42.6 % (heterogen) bei einem Umsatz von 27 % bzw. 96 % erreicht werden.⁵⁵

3.1 *Synthese der Katalysator-Vorstufen*

3.1.1 *Darstellung von [Rh(COD)Cl]₂ (50)*⁹⁶

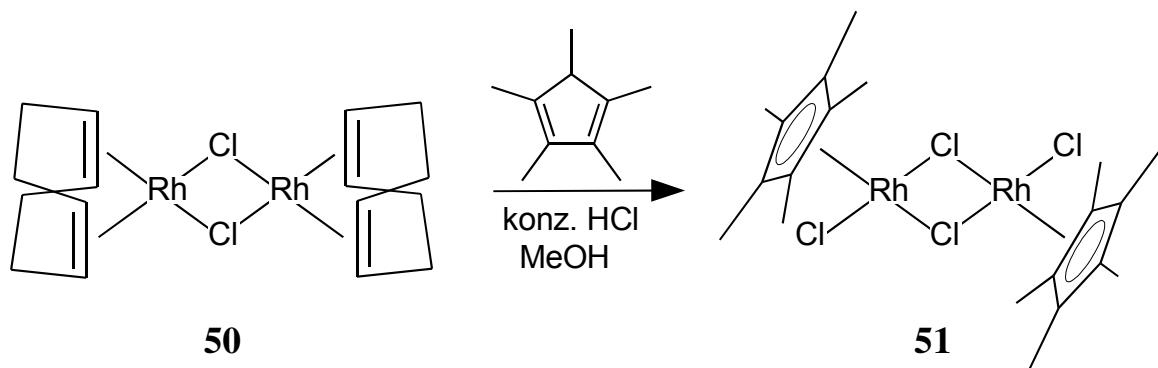
Wie bei der Synthese vieler Rhodiumverbindungen geht man auch hier von Rhodium (III)-chlorid aus, welches in Ethanol gelöst und mit einem Überschuß an 1,5-Cyclooctadien (COD) unter Rückfluß umgesetzt wird (Schema 20). Der erhaltene gelbe Niederschlag wird mit Hexan und Methanol gewaschen und aus Chloroform/Diethylether umkristallisiert. Die gelborangen Kristall des Komplexes **50** sind luftstabil und analysenrein.



Schema 20: Synthese von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**)

3.1.2 Darstellung von $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (**51**)⁹⁷

Der Komplex $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) wird in Methanol suspendiert und mit einem Überschuß an Pentamethylcyclopentadien und Salzsäure in siedendem Methanol umgesetzt (Schema 21). Dabei fällt der Komplex **51** als tiefroter Niederschlag aus, welcher abfiltriert und mit Methanol gewaschen wird.



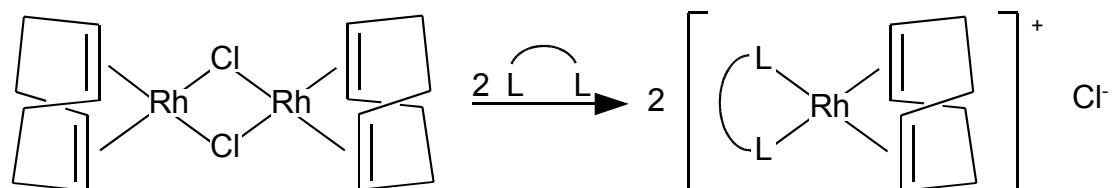
Schema 21: Synthese von $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (**51**)

3.2 Herstellung des Katalysators

Der katalytisch aktive Komplex wird erst unmittelbar vor der Katalyse erzeugt, indem man den zu testenden Liganden mit der Komplexvorstufe $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) umsetzt. Ist der Ligand wasserlöslich, so kann die Komplexbildung *in situ* geschehen, bei wasserunlöslichen Liganden muss der entstehende Komplex vor der Katalyse noch auf einem Trägermaterial immobilisiert werden.

3.2.1 Heterogene Katalyse

Die Synthese der katalytisch aktiven Verbindung erfolgt in dem Autoklaveneinsatz, welcher im Anschluß zur Katalyse verwendet wird. Unter Schutzgas werden neben Kieselgel als Trägermaterial die Komplexvorstufe $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) und der zu testende zweizähnige Ligand in Dichlormethan 15 Minuten gerührt. Dabei kann man an der unmittelbar eintretenden Farbänderung der Lösung die Entstehung des Katalysatorkomplexes (Schema 22) beobachten.



Schema 22: Bildung des Katalysatorkomplexes

Innerhalb von etwa 5 Minuten zieht der entstandene Komplex unter Entfärbung der Lösung auf das Kieselgel auf. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen des

Katalysators im ÖV kann die Katalyse durchgeführt werden.

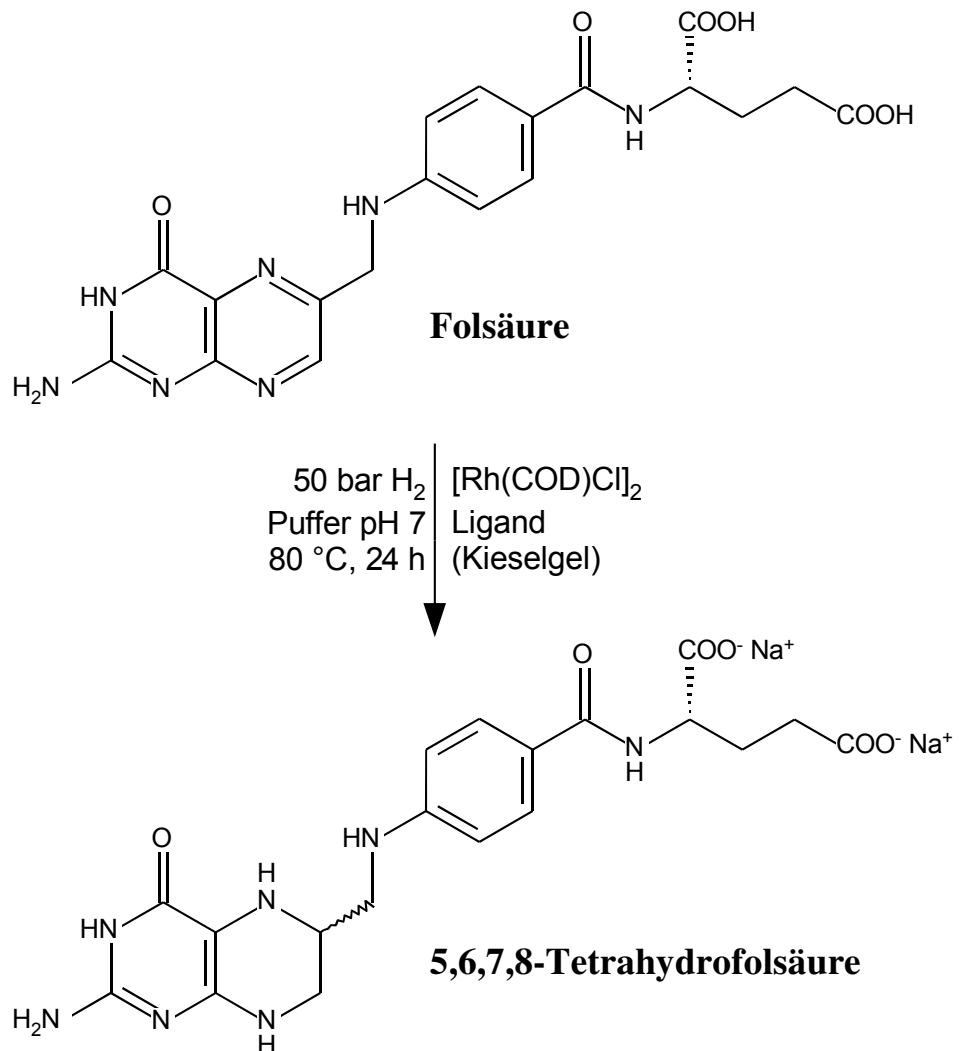
3.2.2 Homogene Katalyse

Der zu testende Ligand wird im zur Hydrierung verwendeten Phosphatpuffer gelöst und 45 Minuten mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ gerührt. Dabei entsteht nach Schema 22 eine Lösung des Katalysators, welche direkt in der Katalyse eingesetzt werden kann.

3.3 *Hydrierung der Folsäure*

Die mit Stickstoff gesättigte Folsäure wird unter Schutzgas in einem Phosphatpuffer mit pH 7.0 suspendiert und mit Natriumhydroxid in das wasserlösliche Dinatriumsalz überführt. Die Lösung wird in den zuvor mit dem Katalysator vorbereiteten Autoklaveneinsatz überführt. Der verschlossene Autoklav wird mehrmals mit Wasserstoff gespült, bevor der Wasserstoffdruck für die Hydrierung auf 50 bar erhöht wird. Der Ansatz wird im Ölbad auf 80 °C geheizt und bei dieser Temperatur gerührt. Nach 24 Stunden wird die Reaktion (Schema 23) durch Abkühlen auf Raumtemperatur unterbrochen. Nach Filtern der Mischung kann das Rohprodukt durch Entfernen des Lösungsmittels bei 80 °C im ÖV unter Lichtausschluß gewonnen werden. Da das Hydrierungsprodukt 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure sowohl licht- als auch lufempfindlich ist, könnte die Analytik auf dieser Stufe nur unter großem Aufwand durchgeführt werden. Durch die anschließende Überführung in die stabile 5-Formyltetrahydrofolsäure erhält man jedoch ein licht-

und luftstables Derivat, welches für die Analytik geeignet ist.

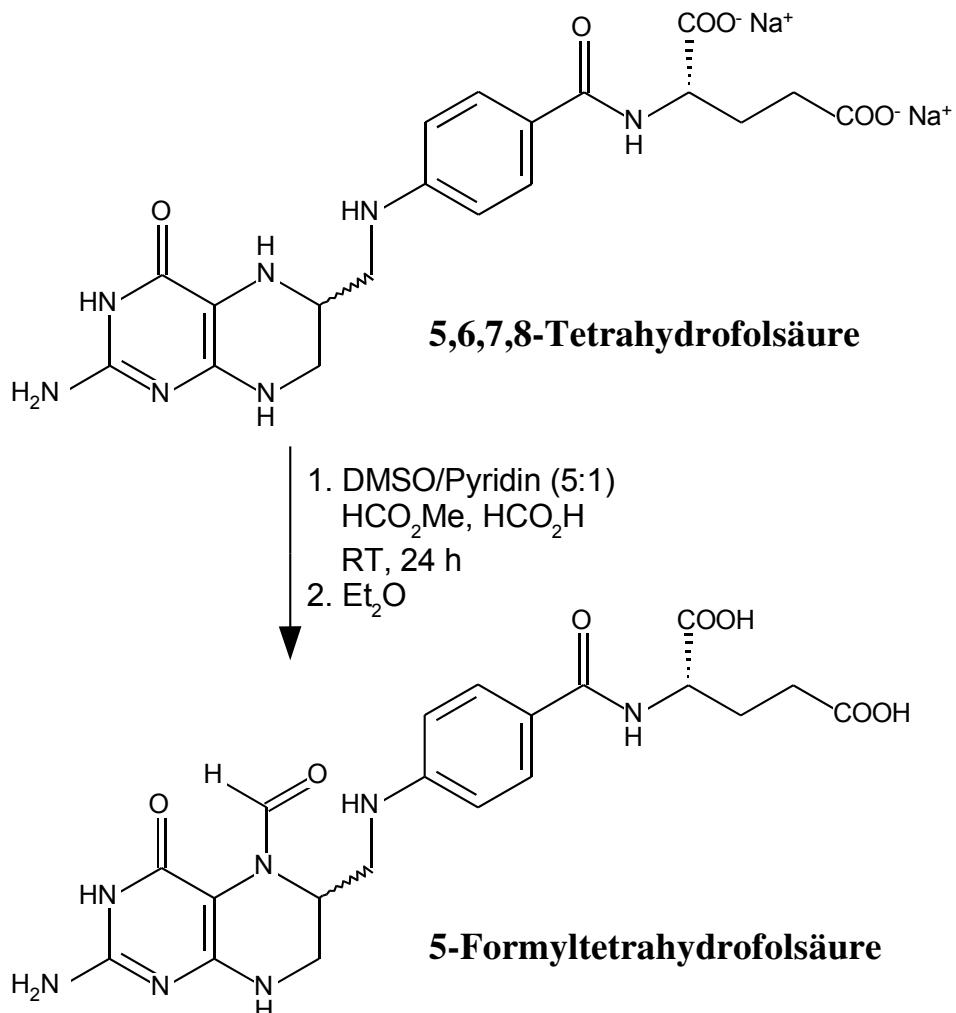


Schema 23: Hydrierung von Folsäure

3.4 Formylierung

Das unter 3.3 erhaltene Produktgemisch wird in DMSO, Pyridin und Methylformiat suspendiert und durch Zugabe von wenig Ameisensäure zu der in DMSO löslichen Säure umgesetzt. Die Lösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei

die 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure zu 5-Formyltetrahydrofolsäure umgesetzt wird (Schema 24).



Schema 24: Formylierung von 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure

In früheren Arbeiten^{50,51,52,53,54} wurde an dieser Stelle Aktivkohle zugesetzt, wodurch jedoch noch nicht umgesetzte Folsäure zum Teil aus der Lösung entfernt wird,⁹⁸ was eine genaue Bestimmung des Hydriergrades unmöglich macht. Stattdessen wird durch Zugabe von Diethylether zur Lösung sowohl Folsäure als auch 5-Formyltetrahydrofolsäure quantitativ ausgefällt, abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Auf eine Reinigung des Rohprodukts durch Umkristallisation wird verzichtet, da dabei

auftretende Fraktionierungen die Diastereomeranalytik verfälschen würden.⁵⁵ Nur so können reproduzierbare Katalyseergebnisse erzielt werden.

3.5 *Diastereomeranalytik*

Die Isomerentrennung von (6*S*)- und (6*R*)-*Leucovorin* gelingt mit Hilfe der HPLC im analytischen Maßstab. Dazu muß die stationäre Phase, das Kieselgel in der Trennsäule, durch chirale Reagenzien modifiziert werden. Hier hat sich neben Rinder-Serum-Albumin (BSA, **Bovine Serum Albumine**)⁹⁹ vor allem Human-Serum-Albumin (HSA) bewährt, womit eine gute Grundlinientrennung sowohl der beiden Isomeren als auch des Edukts Folsäure und des internen Standards Amethopterin (Abb. 32) erreicht werden kann.⁵⁵

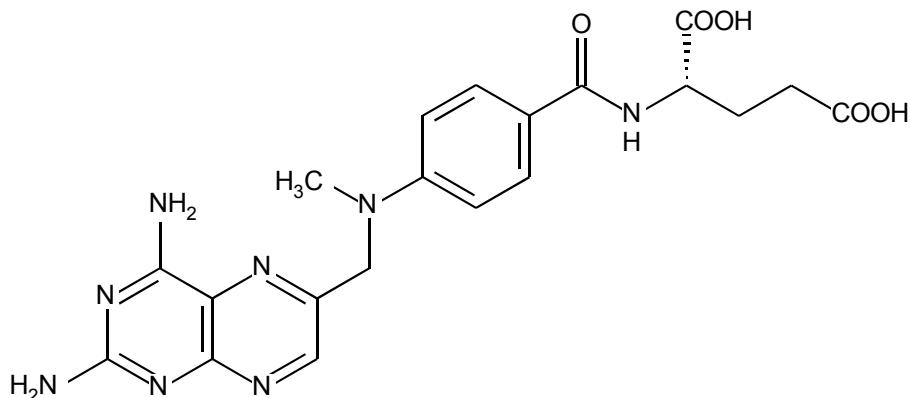


Abb. 32: Amethopterin

In dieser Arbeit wurden CHIRAL-HSA-Säulen der Firma CHROMTECH verwendet. Die Füllung dieser Säulen besteht aus Kieselgel mit 5 µm Korngröße und darauf fixiertem HSA. Als Eluens dient 0.1 M Phosphatpuffer, welcher aus

Natriumdihydrogenphosphat und Natriumhydroxid in *millipore*-Wasser auf einen pH-Wert von 7.1 eingestellt und mit 0.6 % Isopropanol versetzt wird. Zur Grundlinientrennung sind eine Vorsäule und eine Trennsäule ausreichend.

Abb. 33 zeigt das Chromatogramm der Referenzprobe, einer definierten Mischung der käuflich erworbenen Substanzen Folsäure (LANCESTER), Amethopterin (FLUKA) sowie der beiden Isomere (6S)- und (6R)-*Leucovorin* (EPROVA AG), aufgenommen bei einer Wellenlänge von 285 nm.

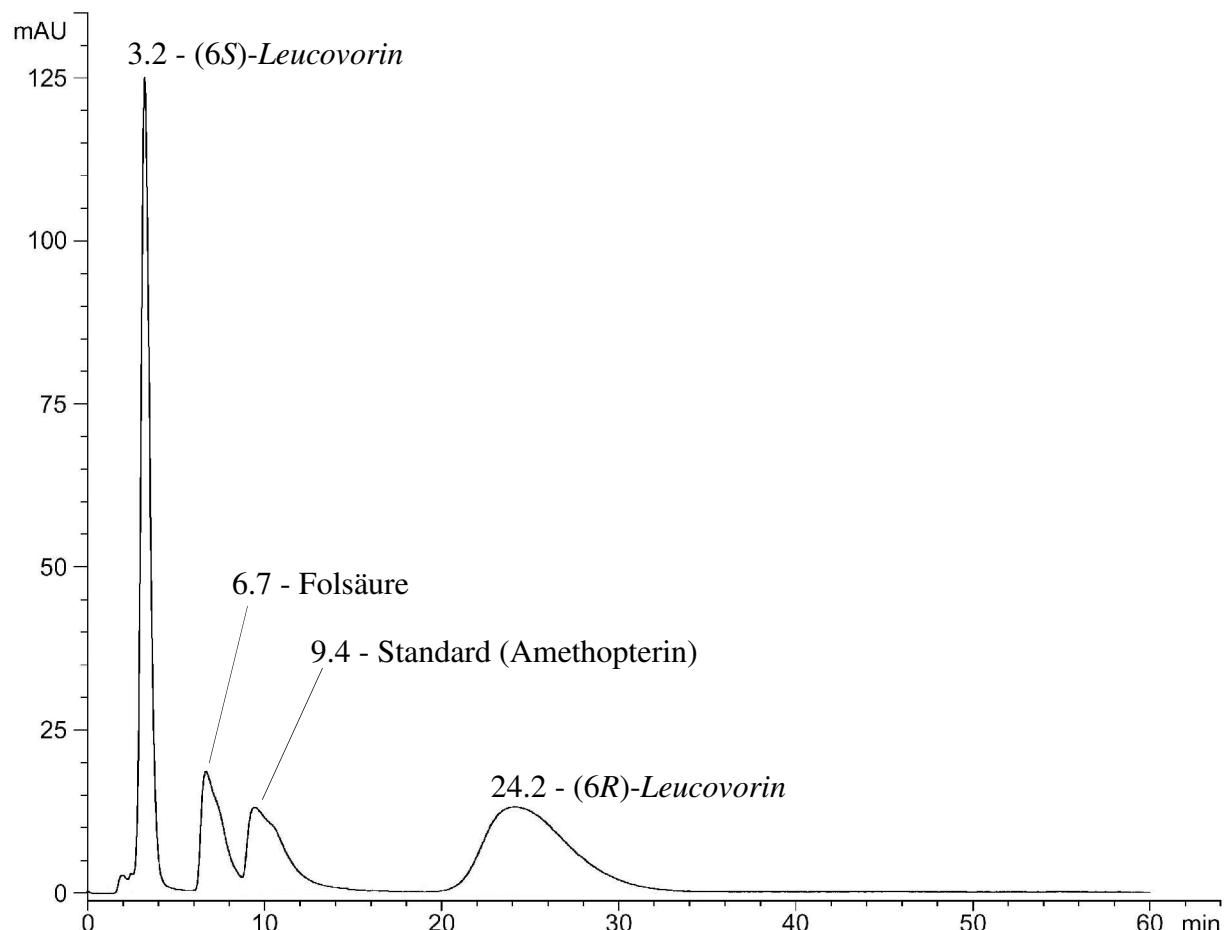


Abb. 33: Referenzchromatogramm der vier käuflich erworbenen Substanzen ($\lambda = 285$ nm)

Nach einer Retentionszeit von 3.2 Minuten eluiert zuerst das gesuchte (6S)-*Leucovorin*. Nach 6.7 Minuten erscheint evtl. nicht umgesetzte Folsäure. Bei

9.4 Minuten liegt der interne Standard Amethopterin. Am längsten läuft das unnatürliche Isomer (*6R*)-*Leucovorin* mit einer Retentionszeit von 24.2 Minuten. Mit diesem Spektrum wird das System geeicht, um aus den Intensitäten der später aufgenommenen Spektren exakt Umsatz sowie Diastereomerüberschuss bestimmen zu können.

3.6 Ergebnisse und Diskussion

Die im folgenden beschriebenen Katalysen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter den oben angeführten Bedingungen mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ als Komplexvorstufe durchgeführt. Da eine eventuelle optische Induktion durch den chiralen Glutaminsäurerest der Folsäure nicht auszuschließen ist, wurde auch der achirale Ligand Triphenylphosphan in der Katalyse eingesetzt. Um zu überprüfen, in wieweit literaturbekannte Daten bestimmter Liganden reproduziert werden können, wurde auch mit dem zweizähnigen Biphosphan (*2S,4S*)-(*-*)-*N-tert*-Butoxycarbonyl-4-di-phenylphosphanyl-2-diphenylphosphanyl-methylpyrrolidin (*-*)-BPPM (Abb. 34) gearbeitet.

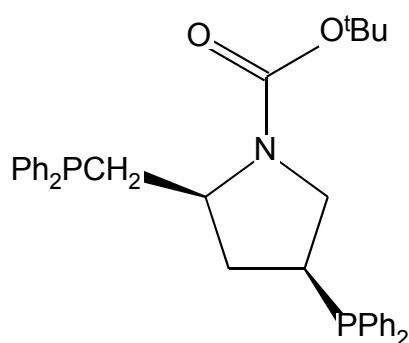


Abb. 34: Der Ligand (*-*)-BPPM

Tabelle 1 gibt eine Übersicht der getesteten Liganden mit den unter Standardbedingungen erreichten Ausbeuten und Diastereomerenüberschüssen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Hydrierungen von Folsäure unter Standardbedingungen

<i>Nr.</i>	<i>Ligand</i>	<i>Art</i>	<i>Umsatz [%]</i>	<i>de [%]</i>	<i>Konf.</i>
-		het.	96	2.1	<i>S</i>
-		het.	45	37.1	<i>S</i>
30		het.	87	15.8	<i>S</i>
31		het.	49	18.4	<i>S</i>
33		het.	64	25.8	<i>S</i>
38		het.	67 ^a	14.7	<i>S</i>

Nr.	Ligand	Art	Umsatz [%]	de [%]	Konf.
39		het.	46	14.5	<i>S</i>
32		hom.	45	30.7	<i>S</i>
34		hom.	23	41.1	<i>S</i>
35		hom.	86	9.5	<i>S</i>

^a verkürzte Reaktionszeit (20 h)

Beim Einsatz des achiralen Triphenylphosphans konnte lediglich ein Diastereomerenüberschuß von 2.1 % erzielt werden. Es läßt sich also feststellen, daß der chirale Glutaminsäurerest der Folsäure im Rahmen der Meßgenauigkeit keinen Einfluß auf die Stereoselektivität der Reaktion hat. Die literaturbekannten Diastereomerenüberschüsse konnten in einem Vergleichsversuch mit (-)-BPPM recht gut reproduziert werden. Der Umsatz von >90 % wurde jedoch nicht erreicht.

Der Phosphanligand **30** liefert mit 87 % einen recht guten Umsatz bei einem Diastereomerenüberschuß von 15.8 %. Mit der acetylierten Spezies **31** steigt die Selektivität geringfügig an, wobei der Umsatz auf 49 % zurückgeht. Der Vergleich mit den Galactosederivaten **38** un **39** zeigt keine signifikanten Unterschiede. Der geringere Umsatz im Fall von **38** ist wohl auf die im Vergleich zu den Standardbedingungen verkürzte Reaktionszeit von 20 Stunden zurückzuführen.

Allgemein lässt sich feststellen, daß die acetylierten Liganden eine höhere Stereoselektivität bei etwas geringerem Umsatz zeigen. Im Vergleich zwischen heterogener und homogener Katalyse erreichen die wasserlöslichen Katalysatoren höhere Umsätze, dafür aber geringere Diastereomerenüberschüsse als die heterogenisierten Spezies.

In früheren Arbeiten^{55,56} wurden bezüglich des Umsatzes in der homogenen Katalyse sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Die Diastereomerenüberschüsse lagen (mit einer Ausnahme) bei 10 % und darunter. Ein Vergleich mit heterogen geführten Katalysen fällt schwer, da bislang wasserunlösliche Liganden mittels Derivatisierung, z.B. durch Sulfonierung, in eine wasserlösliche Form überführt wurden. Da *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**30**) in Wasser unlöslich, in Ethanol jedoch recht gut löslich ist, besteht nun erstmals die Möglichkeit, ein und denselben Liganden ohne weitere Derivatisierung sowohl in der heterogenen, als auch (nach Zusatz von Ethanol) in der homogenen Katalyse zu testen. So kann ein direkter Vergleich zwischen Heterogen- und Homogenkatalyse gezogen werden. Die Vorbereitung des Homogenkatalysators erfolgt dazu anstatt in 5 ml der Pufferlösung in 12.5 ml Ethanol. Die Folsäure wird in 12.5 ml Pufferlösung wie beschrieben gelöst. Die Katalyse wird unter Standardbedingungen durchgeführt. Um weitere Vergleichswerte zu erhalten, wurden die Katalysen neben $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) auch mit $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (**51**) durchgeführt. Tabelle 2 zeigt die dabei gefundenen Ergebnisse. Mit **51** als Komplexvorstufe konnten bei 50 bar nach 24 Stunden nur geringe Umsätze von 27 % bzw. 7 % erhalten werden. Bei geringeren Umsätzen spielen Verunreinigungen im Chromatogramm eine umso größere Rolle. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch diese Verunreinigungen so gering wie möglich zu halten, wurden diese Hydrierungen mit einer Reaktionzeit von 7 Tagen wiederholt.

Tabelle 2: *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**30**) in der heterogenen und homogenen Katalyse

Lig.	Komplexvorstufe	Art	Dauer	Umsatz [%]	de [%]	Konf.
30	[Rh(COD)Cl] ₂	het.	24 h	87	15.8	<i>S</i>
30	[Rh(COD)Cl] ₂	hom.	24 h	99	8.8	<i>S</i>
30	[Cp*RhCl ₂] ₂	het.	24 h	27	23.3	<i>S</i>
30	[Cp*RhCl ₂] ₂	hom.	24 h	7	21.2	<i>S</i>
30	[Cp*RhCl ₂] ₂	het.	7 d	88	12.9	<i>S</i>
30	[Cp*RhCl ₂] ₂	hom.	7 d	97	9.7	<i>S</i>
30	[Cp*RhCl ₂] ₂	het. ^a	3 d	82	26.8	<i>S</i>

^a erhöhter Wasserstoffdruck (100 bar)

Im direkten Vergleich lässt sich feststellen, daß in der heterogenen Katalyse unter sonst gleichen Bedingungen höhere Umsätze erreicht werden können (99 % und 97 % anstatt 87 % und 88 %). Die Verbesserung der Reaktivität geht allerdings mit einem Verlust an Stereoselektivität der Reaktion einher. So sinken die Diastereomerüberschüsse auf unter 10 %. Durch Erhöhung des Wasserstoffdrucks lässt sich die Reaktion ebenfalls beschleunigen. So konnte bei einem Druck von 100 bar bereits nach 3 Tagen eine Ausbeute von 82 % mit einem höheren Diastereomerenüberschuß von 26.8 % erzielt werden.

3.7 Zusammenfassung der Katalyseergebnisse

In diesem Abschnitt wurden die in Kapitel 2 synthetisierten zuckerhaltigen Liganden in der enantioselektiven Hydrierung von Folsäure getestet. Dabei konnte neben dem bewährten $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) auch $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (**51**) erfolgreich als neuer Prokatalysator eingesetzt werden. Höhere Ausbeuten oder Selektivitäten konnten mit **51** jedoch nicht erreicht werden.

Die verwendeten Liganden zeigen im Vergleich zu bisherigen Ergebnissen mittlere bis gute Umsätze bei eher mäßigen Diastereomerenüberschüssen. Während in früheren Arbeiten ausschließlich mit phosphorhaltigen Liganden hohe Ausbeuten erreicht wurden, so wurden in dieser Arbeit die besten Ergebnisse mit Liganden ohne koordinierendes Phosphoratom erhalten. Vermutlich lässt sich dieser Befund auf die ebenfalls an das Zentralatom bindende Oximether-Gruppe zurückzuführen.

In der homogenen Katalyse konnte mit *O*- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-caraldoxim (**34**) und $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) die Selektivität der Reaktion von bisher maximal 37 % *de* auf 41 % *de* bei einem vergleichbaren Umsatz von 23 % (vorher 27 %) erhöht werden.

4. Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

4.1.1 Synthesebedingungen

Sofern nicht anders vermerkt, wurden alle Reaktionen ohne Schutzgas durchgeführt. Mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurde unter Verwendung der Schlenkrohrtechnik¹⁰⁰ in getrockneter und nachgereinigter Stickstoff- bzw. Argonatmosphäre gearbeitet. Geschlossene Apparaturen waren über Quecksilberrückschlagventile an die Abgasleitung angeschlossen.

Lösungsmittel, welche im Text als absolut (abs.) bezeichnet werden, wurden vor Gebrauch durch mehrtägiges Rückflußkochen in Umlaufapparaturen über den nachfolgend angegebenen Trockenmitteln getrocknet und stickstoffgesättigt:¹⁰¹

<i>Lösungsmittel</i>	<i>Vortrocknung</i>	<i>Trockenmittel</i>
Diethylether (Et ₂ O)	KOH	Na/K-Legierung
Ethanol, Methanol	-	Mg-Gries
Dichlormethan (CH ₂ Cl ₂)	CaCl ₂	P ₂ O ₅ (<i>Sicapent</i> [®])
n-Pentan	CaCl ₂	Na/K-Legierung
Tetrachlorkohlenstoff (CCl ₄)	CaCl ₂	P ₂ O ₅ (<i>Sicapent</i> [®])
Tetrahydrofuran (THF)	KOH	Kalium
Toluol	-	Natrium

Experimenteller Teil

Weitere benötigte absolute Lösungsmittel und Reagenzien wurden wie folgt vorbehandelt:

Ameisensäure	Destillation in N ₂ -gesättigter Apparatur über wasserfreiem CuSO ₄
DMSO	Destillation im Hochvakuum (HV)
Methylformiat	Destillation in N ₂ -gesättigter Apparatur
Pyridin	Destillation in N ₂ -gesättigter Apparatur über KOH
wässrige Lösungen	24ständiges Durchleiten von getrocknetem und gereinigtem Stickstoff

Feste, käufliche Edukte kamen in der Regel ohne weitere Reinigung zum Einsatz, Flüssigkeiten wurden vorher destilliert.

Als stationäre Phase für die Chromatographie kam Kieselgel (MERCK 60, Korngröße 63-200 µm) zum Einsatz. Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Folien mit Fluoreszenzindikator verwendet (MERCK 60 F₂₅₄ Kieselgel, Schichtdicke 0.2 mm). Die Mitteldruckchromatographie (MDC) wurde an *Lobar*[®]-Fertigsäulen der Fa. MERCK (*LiChroprep*[®] Si 60, 63-125 µm, Größe C und B) durchgeführt. Die Auftragung der Probenlösungen und des Eluens erfolgte durch Einpumpen mit Hilfe einer Kurzhub-Kolbenpumpe *Duramat* der Fa. CfG bei einem Druck von 2-4 kp/cm². Zur Detektion wurde ein UV-Detektor der Fa. PERKIN ELMER (*LC-15*) verwendet.

Für die Kugelrohrdestillationen stand ein Gerät des Typs *GKR-50* der Fa. BÜCHI zur Verfügung.

Die Vakuumangaben entsprechen folgenden Druckwerten:

Ölpumpenvakuum (ÖV): 0.5-2 Torr

Hochvakuum (HV): $\sim 10^{-3}$ Torr

Wasserstrahlvakuum (WV): 10-15 Torr

4.1.2 Analytik

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillarröhrchen auf dem Gerät *SMP-20* der Fa. BÜCHI gemessen. Sie sind nicht korrigiert.

Polarimetrie:

Polarimetrische Messungen wurden in speziell gereinigten Lösungsmitteln (*Uvasole*[®] der Fa. MERCK) auf einem PERKIN-ELMER Polarimeter 241 durchgeführt. Die Angabe des Drehwerts ist auf die in Klammern angegebene Konzentration [g/100 ml] bezogen.

Kernresonanzspektroskopie (NMR):

Alle Messungen erfolgten in vollständig deuterierten Lösungsmitteln der Fa. ALDRICH bzw. DEUTERO GMBH. Für die Messung lufempfindlicher Substanzen wurde das Lösungsmittel durch mehrmaliges Ausfrieren und Auftauen unter Argonatmosphäre vom Restsauerstoff befreit. Als interner Standard diente entweder das Solvens oder Tetramethylsilan. Bei der $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie wurde 85%ige H_3PO_4 als externer Standard verwendet.

Experimenteller Teil

Zum Einsatz kamen folgende Geräte:

- BRUKER *AC 250* (^1H : 250.1 MHz, T = 297 K)
- BRUKER *ARX 400* (^1H : 400.1 MHz, ^{31}P : 162.0 MHz, T = 298 K)
- BRUKER *Avance 300* (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz, T = 293 K)
- BRUKER *Avance 400* (^1H : 400.1 MHz, ^{31}P : 162.0 MHz, T = 300 K)

Chemische Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala relativ zum Standard berechnet und in folgendem Modus angegeben:

δ [ppm] (Multiplizität, Integral, Kopplungskonstanten $^nJ_{\text{A,B}}$ [Hz], Zuordnung)

Für die Angabe der Multiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:
bs = breites Signal, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett und Kombinationen hieraus, sowie m = Multiplett. Bei der Zuordnung wurden entweder die in den nebenstehenden Formelzeichnungen angegebenen Indizes verwendet oder das Proton wurde durch die Abkürzung gluc., galac., lact., malt. bzw. Ar-H den Wasserstoffatomen am Pyranoserest (Glucose, Galactose, Lactose, Maltose) bzw. am Aromaten zugeordnet.

Alle Spektren wurden mit der NMR-Software *1D WINNMR* der Fa. BRUKER bearbeitet und analysiert. Konnten Spektren nicht nach erster Ordnung ausgewertet werden, so wurden chemische Verschiebungen und Kopplungskontanten durch Simulation mit der Software *WINDAISY* (Version 4.05) der Fa. BRUKER bestimmt.

Massenspektroskopie:

Die Massenspektren wurden an den Geräten FINNIGAN *MAT 95* (FD und FAB) und THERMO *QUEST TSQ 7000* (ESI) aufgenommen. Die in Klammern stehenden Intensitäten sind in Prozent relativ zum stärksten Signal angegeben.

Elementaranalysen:

Alle Elementaranalysen wurden an dem Gerät HERAEUS *elementar vario EL III* im mikroanalytischen Labor der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV der Universität Regensburg durchgeführt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC):

In der HPLC-Analytik wurden folgende Geräte eingesetzt:

- Pumpe: SPEKTRA-PHYSICS *SP8810 precision isocratic pump*
- Vorsäule: CHROMTECH *Chiral HSA 10.3*
- Säule: CHROMTECH *Chiral HSA 100.4*
- Detektor: HEWLETT PACKARD *HP 1090 M*
- Software: HEWLETT PACKARD *HPLC 2D Chemstation*

Die Durchführung erfolgte in der Zentralen Analytik der Universität Regensburg durch Herrn Dr. R. Vasold.

4.2 Synthese der Ligandenbausteine

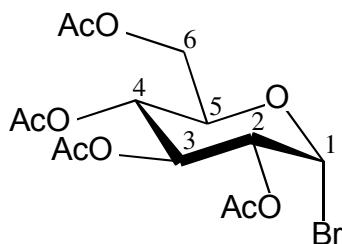
4.2.1 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-bromglucose (3)⁸⁴

In einem 1-l-Rundkolben mit Zirkulus werden 50.0 g D-Glucose-Monohydrat (**1**) (278 mmol) in 350 ml Pyridin gelöst und anschließend auf ca. 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe von 250 ml Essigsäureanhydrid wird das Eisbad entfernt und die Lösung unter stetem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Beim Einsetzen der Reaktion steigt die Temperatur des Gemisches stark an. Durch erneutes Kühlen im Eisbad wird ein zu schnelles Erwärmen verhindert. Nach dem Abklingen der Reaktion wird weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel und die bei der Reaktion entstandene Essigsäure am Rotationsverdampfer abgezogen werden. Die verbleibende ölige Mischung wird zur vollständigen Entfernung des Pyridins dreimal mit jeweils 100 ml Toluol versetzt, welches unter reduziertem Druck wieder abdestilliert wird. Nach längerem Trocknen am ÖV erhält man 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glucose (**2**) als farblosen Feststoff, welcher unmittelbar weiter umgesetzt wird. Dazu werden 280 ml Bromwasserstofflösung (33 %ig in Eisessig) zugegeben, und die entstandene Lösung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird nach Zugabe vom 500 ml Dichlormethan in einen Scheidetrichter überführt und mit 200 ml Wasser verdünnt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird diese nacheinander mit 200 ml Wasser (2x), 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 100 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der verbleibende Feststoff zweimal aus ca. 500 ml Diethylether

umkristallisiert.

C₁₄H₁₉BrO₉ (411.21)

Ausbeute: 81.5 g (198 mmol, 78 %)



Eigenschaften: kristalliner, farbloser Feststoff

Smp.: 89-91 °C

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

2.04 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 4.13 (dd, 1H, ²J_{6a,6b}=12.3, ³J_{6a,5}=2.0, H^{6a}), 4.29 (ddd, 1H, ³J_{5,4}=9.9, ³J_{5,6b}=4.1, H⁵), 4.33 (dd, 1H, H^{6b}), 4.84 (dd, 1H, ³J_{2,3}=10.0, ³J_{2,1}=4.1, H²), 5.16 (dd, 1H, ³J_{3,4}=9.5, H³), 5.56 (dd, 1H, H⁴), 6.61 (d, 1H, H¹)

4.2.2 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (5)⁸⁶

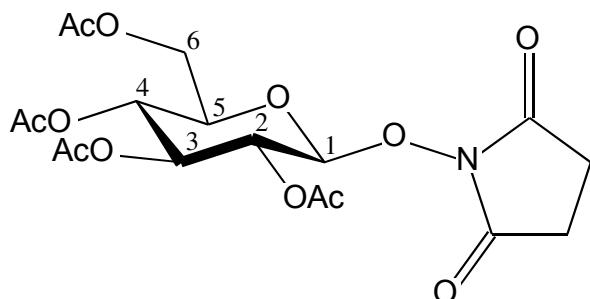
In einem 500-ml-Rundkolben mit Zirkulus werden 7.0 g *N*-Hydroxysuccinimid (**4**) (61 mmol) sowie 1.0 g Tetra-*n*-butylammoniumhydrogensulfat (2.9 mmol) vorgelegt und mit 80 ml 1 molarer Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Es wird eine Lösung von 11.5 g 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-bromglucose (**3**) (28.0 mmol) in 80 ml Dichlormethan zugegeben, woraufhin Gasentwicklung eintritt. Bei Raumtemperatur wird die

Experimenteller Teil

zweiphasige Mischung über Nacht kräftig gerührt. Nach Zugabe weiterer 200 ml Dichlormethan wird das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml Wasser sowie mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Feststoff wird aus ca. 50 ml Dichlormethan/Diethylether (1:1) umkristallisiert.

C₁₈H₂₃NO₁₂ (445.37)

Ausbeute: 4.92 g (11.1 mmol, 39 %)



Eigenschaften: kristalliner, farbloser Feststoff

Smp.: 182-184 °C

$[\alpha]_D^{25} = -42$ (c 1, CHCl₃)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

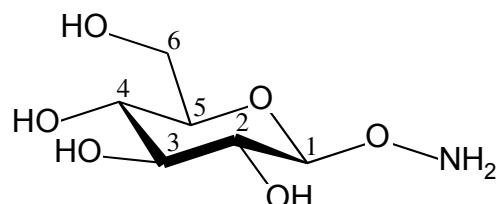
2.03 (s, 6H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 4H, CH₂), 3.68-4.13 (m, 1H, H⁵), 4.15 (dd, 1H, ²J_{6a,6b}=12.4, ³J_{6a,5}=3.0, H^{6a}), 4.30 (dd, 1H, ³J_{6b,5}=4.8, H^{6b}), 5.01-5.12 (m, 1H, H_{gluc.}), 5.15-5.33 (m, 3H, H_{gluc.})

4.2.3 *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8)

8.25 g *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (5) (18.6 mmol) werden in einem 1-l-Rundkolben in 400 ml Methanol suspendiert und mit 5.8 ml Hydrazinhydrat (130 mmol) versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt, wobei bereits nach 5 min eine klare Lösung entsteht. In den folgenden 24 h trübt sich die Lösung wieder, da ein Teil des gebildeten Bernsteinsäuredihydrazids (7) ausfällt. Das Nebenprodukt wird abfiltriert. Aus der Mutterlauge fällt nach 5 d bei -18 °C neben weiterem Bernsteinsäuredihydrazid das Produkt als feines, weißes Pulver aus. Zur weiteren Reinigung mittels Extraktion in einer Soxhlet-Apparatur wird der Feststoff abfiltriert, in eine Extraktionshülse überführt und 3-5 h mit Methanol extrahiert. Das in der Hülse verbleibende Produkt ist nach Trocknen im ÖV analysenrein.

C₆H₁₃NO₆ (195.17)

Ausbeute: 1.97 g (10.1 mmol, 54 %)



Eigenschaften: kristallines, farbloses Pulver

Smp.: 182 °C

$[\alpha]_D^{25} = -40.0$ (c 3, H₂O)

¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.17 (dd, 1H, ³J_{2,3}=9.4, ³J_{2,1}=8.3, H²), 3.26 (dd, 1H, ³J_{4,5}=9.9, ³J_{4,3}=9.1, H⁴), 3.35 (ddd,

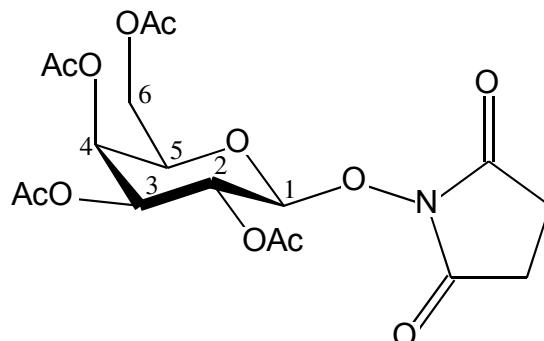
1H, $^3J_{5,6b}=6.0$, $^3J_{5,6a}=2.3$, H⁵), 3.38 (dd, 1H, H³), 3.61 (dd, 1H, $^2J_{6b,6a}=12.3$, H^{6b}), 3.81 (dd, 1H, H^{6a}), 4.44 (d, 1H, H¹)

MS (ESI, MeOH + 1 % AcOH): $m/z=196.2$ (MH⁺, 100)

4.2.4 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (10)⁸⁶

Die Darstellung erfolgt analog 4.2.2 mit 10 g käuflich erorbener 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-bromgalactose (9) (24.3 mmol), 6.2 g *N*-Hydroxysuccinimid (4) (53.5 mmol) und 2.9 g Tetra-*n*-butylammoniumhydrogensulfat (8.5 mmol) in einer Mischung aus 70 ml Dichlormethan und 70 ml 1 molarer wäßriger Natriumcarbonat-Lösung. Das Rohprodukt wird aus 30 ml Dichlormethan/Diethylether (3:5) umkristallisiert.

C₁₈H₂₃NO₁₂ (445.37)



Ausbeute: 6.24 g (14.0 mmol, 57 %)

Eigenschaften: kristalliner, farbloser Feststoff

Smp.: 160-164 °C

$[\alpha]_D^{25} = -29$ (c 1, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

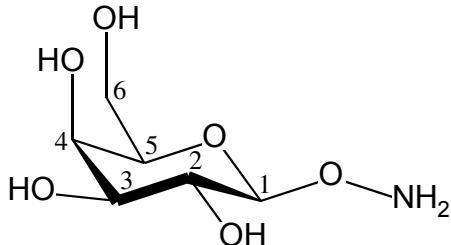
2.00 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 4H, CH₂), 3.90 (ddd, 1H, ³J_{5,6b}=7.5, ³J_{5,6a}=6.2, ³J_{5,4}=1.2, H⁵), 4.13 (dd, 1H, ²J_{6b,6a}=11.2, H^{6b}), 4.24 (dd, 1H, H^{6a}), 4.91 (d, 1H ³J_{1,2}=8.1, H¹), 5.07 (dd, 1H, ³J_{3,2}=10.3, ³J_{3,4}=3.4, H³), 5.397 (dd, 1H, H⁴), 5.402 (dd, 1H, H²)

4.2.5 *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (11)

In einem 500-ml-Rundkolben werden 6.24 g *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**10**) (14.0 mmol) in 250 ml Methanol suspendiert und mit 4.7 ml Hydrazinhydrat (98 mmol) versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 48 h gerührt, wobei sich zunächst eine klare Lösung bildet, aus welcher allmählich die Reaktionsprodukte ausfallen. Die Suspension wird auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis eine klare Lösung entsteht. Nach dem Abkühlen wird 5½ h bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene Bernsteinsäuredihydrazid (**7**) abgesaugt. Das Filtrat wird 5 d bei -18 °C aufbewahrt, wobei das gewünschte Produkt ausfällt. Die Suspension wird im 40 °C warmen Wasserbad 10 min gerührt. Dabei geht mit ausgefallenes **7** wieder in Lösung. Das Produkt wird abfiltriert und im ÖV getrocknet.

C₆H₁₃NO₆ (195.17)

Ausbeute: 1.65 g (8.45 mmol, 60 %)



Eigenschaften: kristallines, farbloses Pulver

Smp.: 156 °C

$[\alpha]_D^{25} = +68.0$ (c 3, H₂O)

¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.44 (dd, 1H, ³J_{2,3}=9.9, ³J_{2,1}=8.0, H²), 3.56 (dd, 1H, ³J_{3,4}=3.4 H³), 3.60 (ddd, 1H, ³J_{5,6b}=7.9, ³J_{5,6a}=4.0, ³J_{5,4}=0.9, H⁵), 3.65 (dd, 1H, ²J_{6a,6b}=11.3, H^{6a}), 3.71 (dd, 1H, H^{6b}), 3.81 (dd, 1H, H⁴), 4.41 (d, 1H, H¹)

4.2.6 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- α -D-brommaltose (14)^{87,88}

50.0 g D-Maltose-Monohydrat (**12**) (138.8 mmol) werden in einem 1-l-Rundkolben mit Zirkulus in 350 ml Pyridin suspendiert. Nach Abkühlen der Mischung auf 0 °C werden 250 ml Essigsäureanhydrid zugegeben, und die Mischung wird weitere 15 min im Eisbad gerührt. Anschließend entfernt man das Eisbad und lässt die Suspension unter stetem Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Steigt die Temperatur nach Einsetzen der Reaktion auf über 35 °C an, so wird mit einem Wasserbad wieder auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach 36 h wird das

Experimenteller Teil

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Produkt wird durch mehrmaliges Zugeben und Abziehen von jeweils 100 ml Toluol vom restlichen Pyridin befreit und aus ca. 500 ml Ethanol umkristallisiert. Die so gewonnene Octa-*O*-acetyl- β -D-maltose (**13**) wird in 300 ml Dichlormethan gelöst, mit 100 ml Bromwasserstoff-Lösung (33 %ig in Eisessig) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 400 ml Dichlormethan verdünnt, in einen 1-l-Scheidetrichter überführt und nacheinander mit 300 g Eis, 200 ml Wasser und 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abgezogen und der verbleibende Feststoff im ÖV getrocknet.

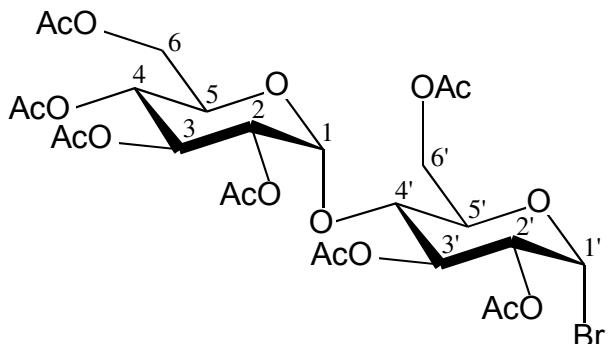
C₂₆H₃₅BrO₁₇ (699.46)

Ausbeute: 50.14 g (71.7 mmol, 51 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 84 °C

$[\alpha]_D^{25} = +218.3$ (c 1, CHCl₃)



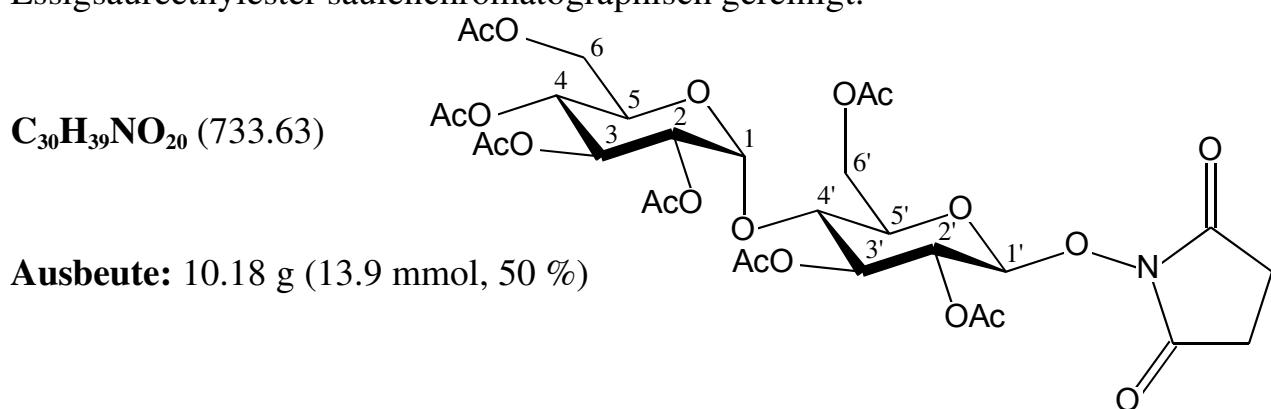
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

2.01 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 3.94 (ddd, 1H, ³J_{5,4}=10.2, ³J_{5,6b}=3.3, ³J_{5,6a}=2.4, H⁵), 4.03-4.10 (m, 2H, H_{malt}), 4.22-4.29 (m, 3H, H_{malt}), 4.52 (dd, 1H, ²J_{6b',6a}=13.9, ³J_{6b',5'}=3.9, H^{6b'}), 4.71 (dd, 1H, ³J_{2',3'}=9.9, ³J_{2',1'}=4.0, H^{2'}), 4.87 (dd, 1H, ³J_{2,3}=10.5, ³J_{2,1}=4.0, H²), 5.08 (dd, 1H, ³J_{4,3}=9.6, H⁴), 5.37 (dd, 1H, H³), 5.42 (d, 1H,

H^1), 5.61 (dd, 1H, $^3J_{3',4'}=9.1$, $\text{H}^{3'}$), 6.50 (d, 1H, $\text{H}^{1'}$)

4.2.7 *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (15)

In einem 500-ml-Rundkolben mit Zirkulus werden 7.0 g *N*-Hydroxysuccinimid (4) (61 mmol) und 3.4 g Tetra-*n*-butylammoniumhydrogensulfat (10 mmol) vorgelegt und mit einer Lösung von 19.55 g 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-brommaltose (14) (28.0 mmol) in 80 ml Dichlormethan sowie 80 ml einer 1 molaren wäßrigen Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Das zweiphasige Gemisch wird über 4 h kräftig bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine intensive Gelbfärbung zu beobachten ist. Im Anschluß wird das Gemisch mit 200 ml Dichlormethan verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die beiden Phasen werden voneinander getrennt. Die wäßrige Phase wird nochmals mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 100 ml Wasser sowie mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende gelbliche Feststoff wird mit Essigsäureethylester säulenchromatographisch gereinigt.



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 219-220 °C

$[\alpha]_D^{25} = +36.5$ (c 1, CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

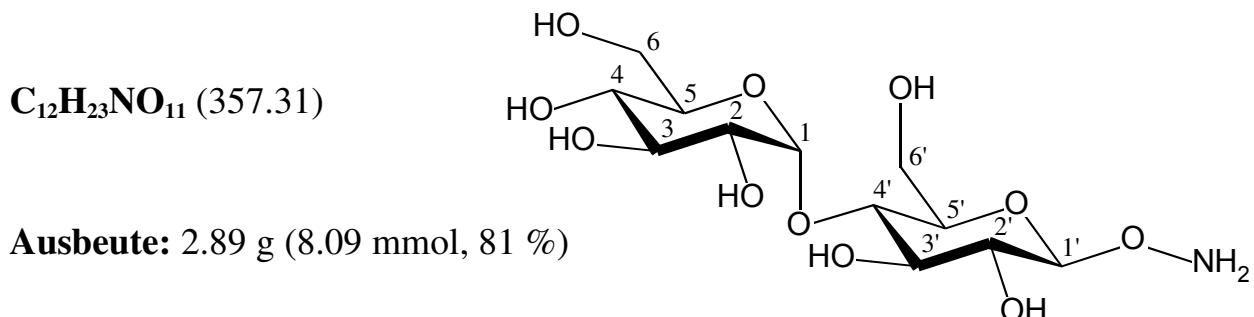
1.90 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 4H, CH₂), 3.70 (ddd, 1H, ³J_{5',4}=9.6, ³J_{5',6b}=4.6, ³J_{5',6a}=2.4, H^{5'}), 3.84 (ddd, 1H, ³J_{5,4}=10.0, ³J_{5,6b}=7.1, ³J_{5,6a}=6.7, H⁵), 4.01 (dd, 1H, ²J_{6b,6a}=12.4, H^{6b}), 4.26 (dd, 1H, H^{6a}), 4.28 (dd, 1H, ²J_{6b',6a}=12.2, H^{6b'}), 4.34 (dd, 1H, ³J_{4,3}=8.3, H^{4'}), 4.43 (dd, 1H, H^{6a'}), 4.82 (dd, 1H, ³J_{2,3}=10.5, ³J_{2,1}=3.9, H²), 5.03 (dd, 1H, ³J_{4,3}=9.5, H⁴), 5.08 (dd, 1H, ³J_{2,3}=7.1 ³J_{2',1}=6.3, H^{2'}), 5.16 (d, 1H, H^{1'}), 5.19 (dd, 1H, H^{3'}), 5.35 (dd, 1H, H³), 5.41 (d, 1H, H¹)

4.2.8 *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (16)

In einem 500-ml-Rundkolben werden 7.26 g *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**15**) (9.90 mmol) in 220 ml Ethanol suspendiert und unter starkem Rühren mit 4.8 ml Hydrazinhydrat (104 mmol) versetzt. Die Mischung wird 3 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei bereits nach etwa 10 min der gesamte Feststoff in Lösung geht. Nach dem Ende wird der entstandene seidige Niederschlag durch kurzes Aufkochen wieder gelöst, und die Lösung wird für 4 d bei -18 °C aufbewahrt. Im Anschluß wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und

Experimenteller Teil

verworfen, das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit. Der feste Rückstand wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet, da diese nur in analytischen Mengen mittels HPLC möglich ist. Dabei kommen als stationäre Phase eine Aminopropylkieselgel-Säule und als Eluens ein Gemisch aus Acetonitril/Wasser (100:0 → 50:50 über 90 min) zum Einsatz.



Eigenschaften: farbloses, zähes Öl

$[\alpha]_D^{25} = +33.5$ (c 1, H₂O)

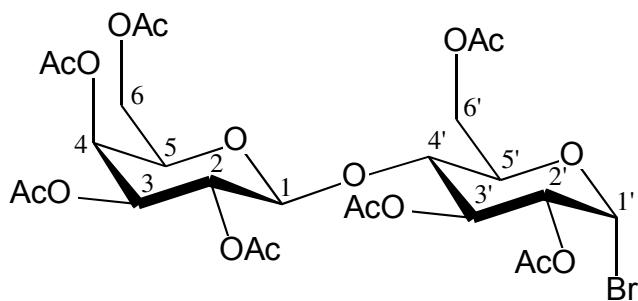
¹H-NMR (300 MHz, D₂O):

3.25 (dd, 1H, ³J_{2,3}=9.4, ³J_{2,1}=8.3, H²), 3.32 (dd, 1H, ³J_{4,5}=9.9, ³J_{4,3}=8.9, H⁴), 3.48 (dd, 1H, ³J_{2,3}=9.9, ³J_{2,1}=3.8, H²), 3.52-3.74 (m, 7H, H_{mal}), 3.77 (dd, 1H, ³J_{6a,6b}=12.3, ³J_{6a,5}=2.1, H^{6a}), 3.87 (dd, 1H, ³J_{6a',6b'}=12.1 ³J_{6a',5'}=1.7, H^{6a'}), 4.50 (d, 1H, H^{1'}), 5.35 (d, 1H, H¹)

4.2.9 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-O-acetyl- α -D-bromlactose (19)

Die Darstellung erfolgt analog 4.2.6 mit 50.0 g D-Lactose-Monohydrat (17) (138.8 mmol).

$C_{26}H_{35}BrO_{17}$ (699.46)



Ausbeute: 45.82 g (65.5 mmol, 47 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 138-139 °C

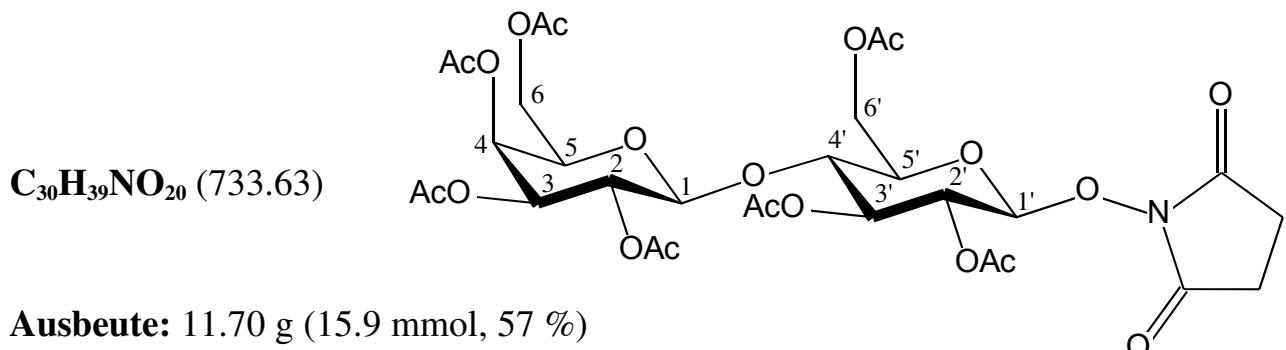
$[\alpha]_D^{25} = +110.6$ (c 1, $CHCl_3$)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

1.97 (s, 3H, CH_3), 2.055 (s, 3H, CH_3), 2.062 (s, 3H, CH_3), 2.069 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3), 3.82-3.91 (m, 2H, H_{lact}), 4.04-4.24 (m, 4H, H_{lact}), 4.47-4.53 (m, 2H, H_{lact}), 4.76 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=10.0$, $^3J_{2,1}=4.1$, H^2), 4.96 (dd, 1H, $^3J_{3,2}=10.4$, $^3J_{3,4}=3.4$, H^3), 5.13 (dd, 1H, $^3J_{2,1}=7.9$, H^2), 5.36 (dd, 1H, $^3J_{4,5}=1.0$, H^4), 5.56 (dd, 1H, $^3J_{3',4}=9.3$, $H^{3'}$), 6.52 (d, 1H, $H^{1'}$)

4.2.10 *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (20)

Die Darstellung erfolgt analog 4.2.7 mit 19.55 g 2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- α -D-bromlactose (19) (28.0 mmol).



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 92-94 °C

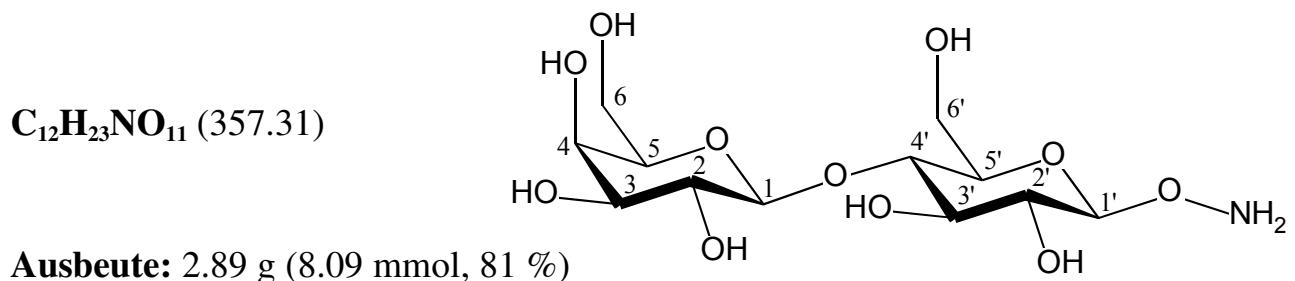
$[\alpha]_D^{25} = -23.6$ (c 1, CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

1.90 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.67 (s, 4H, CH₂), 3.70 (ddd, 1H, ³J_{5',4}=10.1, ³J_{5',6b}=6.1, ³J_{5',6a}=2.4, H^{5'}), 3.84 (ddd, 1H, ³J_{5,6b}=7.1, ³J_{5,6a}=6.7, ³J_{5,4}=1.0, H⁵), 4.01 (dd, 1H, ²J_{6b,6a}=11.3, H^{6b}), 4.05 (dd, 1H, H^{6a}), 4.08 (dd, 1H, ²J_{6b',6a}=12.0, H^{6b'}), 4.13 (dd, 1H, ³J_{4',3}=8.4, H^{4'}), 4.37 (dd, 1H, H^{6a'}), 4.50 (d, 1H, ³J_{1,2}=7.9, H¹), 4.92 (dd, 1H, ³J_{3,2}=10.4, ³J_{3,4}=3.4, H³), 5.05 (dd, 1H, H²), 5.07 (dd, 1H, ³J_{2',3}=7.4 ³J_{2',1}=6.3, H^{2'}), 5.09 (d, 1H, H^{1'}), 5.14 (dd, 1H, H^{3'}), 5.27 (dd, 1H, H⁴)

4.2.11 *O*- β -D-Lactosylhydroxylamin (21)

Die Darstellung erfolgt analog 4.2.8 mit 19.55 g *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-*N*-hydroxysuccinimid (**20**).



Eigenschaften: farbloses, zähes Öl

$[\alpha]_D^{25} = +3.9$ (c 1, H_2O)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O):

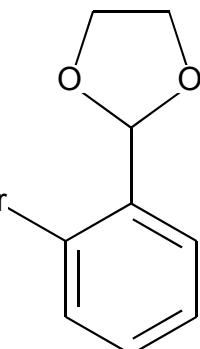
3.27 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=9.3$, $^3J_{2,1'}=8.3$, $\text{H}^{2'}$), 3.45 (dd, 1H, $^3J_{2,3}=10.0$, $^3J_{2,1}=7.7$, H^2), 3.57 (dd, 1H, $^3J_{3,4}=3.3$, H^3), 3.52-3.71 (m, 6H, $\text{H}_{\text{lact.}}$), 3.73 (dd, 1H, $^3J_{6b',6a'}=12.2$, $^3J_{6b',5'}=4.8$, $\text{H}^{6b'}$), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{4,5}=0.6$, H^4), 3.92 (dd, 1H, $^3J_{6a',5'}=1.8$, $\text{H}^{6a'}$), 4.36 (d, 1H, H^1), 4.51 (d, 1H, $\text{H}^{1'}$)

4.2.12 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (28)⁵⁹

In einem Wasserabscheider wird eine Lösung von 0.18 g *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.96 mol) mit 50 ml 2-Brombenzaldehyd (**27**) (0.41 mmol) sowie 42 ml Ethylenglykol (0.76 mol) versetzt. Man kocht zunächst 16 h unter Rückfluß bei 130 °C und anschließend weitere 6 h bei 150 °C. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird sie in einen Scheidetrichter überführt und mit 180 ml einer 1.5 %igen Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Toluol extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das leicht gelbe Rohprodukt im HV fraktioniert destilliert, wobei das Produkt bei 65 °C übergeht.

C₉H₉BrO₂ (229.08)

Ausbeute: 90.3 g (394 mol, 96 %)



Eigenschaften: farblose Flüssigkeit

Sdp.: 65 °C bei 0.001 Torr

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

4.05-4.20 (m, 4H, CH₂), 6.10 (s, 1H, CH), 7.17-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.30-7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.63 (m, 2H, Ar-H)

4.2.13 2-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1,3-dioxolan (29)⁵⁹

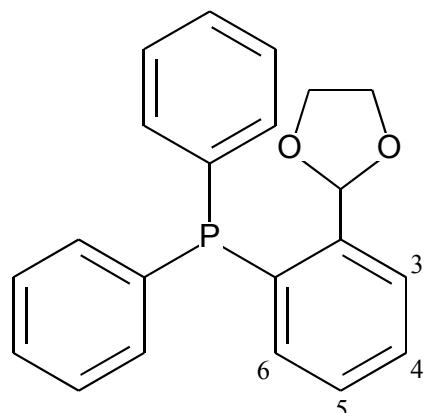
In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 4.45 g Magnesium (183 mmol) in 250 ml abs. THF vorgelegt und auf 50 °C erwärmt. Unter intensivem Rühren wird eine Lösung von 41.9 g 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (28) (183 mmol) in 40 ml abs. THF langsam zugetropft. Nachdem das gesamte Magnesium in Lösung gegangen ist, wird die Mischung auf -10 °C abgekühlt. Dann werden 34 ml frisch destilliertes Chlordiphenylphosphan (183 mmol) zugetropft. Im Anschluß wird das Gemisch kurz aufgekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Hydrolyse erfolgt bei -10 °C mit 220 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Nach Überführen in einen Scheidetrichter wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 300 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, über Kieselgel filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der leicht gelbe Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

C₂₁H₁₉O₂P (334.36)

Ausbeute: 15.4 g (46.1 mol, 25 %)

Eigenschaften: farblose Kristalle

Smp.: 89-92 °C



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

3.91-4.13 (m, 4H, CH₂), 6.43 (d, 1H, ⁴J_{CH,P}=5.0, CH), 6.96 (dd, 1H, ³J_{6,5}=7.7, ³J_{6,P}=4.5, ⁴J_{6,4}=1.3, ⁵J_{6,3}=0.5, H⁶), 7.23-7.35 (m, 11H, Ar-H mit H⁵), 7.40 (dd, 1H, ³J_{4,3}=7.8, ³J_{4,5}=7.4, ³J_{4,P}=0.4, H⁴), 7.69 (dd, 1H, ⁴J_{3,P}=4.0, ⁴J_{3,5}=1.5, H³)

³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃):

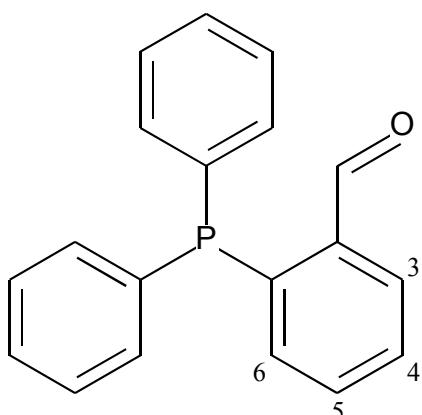
-15.74 (s)

4.2.14 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22)⁵⁹

In 850 ml Aceton werden 15.4 g 2-[2-(Diphenylphosphanyl)phenyl]-1,3-dioxolan (**29**) (46.1 mol) und 0.8 g *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (4.4 mmol) gelöst und 20 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 100 ml Wasser zu und engt die Mischung am Rotationsverdampfer soweit ein, bis das Rohprodukt als feiner, gelber Niederschlag ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

C₁₉H₁₅OP (290.30)

Ausbeute: 12.9 g (44.4 mol, 96 %)



Eigenschaften: gelbe Kristalle

Smp.: 114-116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

6.97 (ddd, 1H, $^3J_{6,5}=7.1$, $^3J_{6,\text{P}}=4.7$, $^4J_{6,4}=2.0$, H⁶), 7.25-7.38 (m, 10H, Ar-H), 7.44-7.52 (m, 2H, H^{4,5}), 7.98 (ddd, 1H, $^3J_{3,4}=6.1$, $^4J_{3,\text{P}}=3.6$, $^4J_{3,5}=2.4$, H³), 10.50 (d, 1H, $^4J_{\text{CHO},\text{P}}=5.4$, CHO)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3):

-11.03 (s)

4.3 Synthese der Glucopyranosyl-Liganden

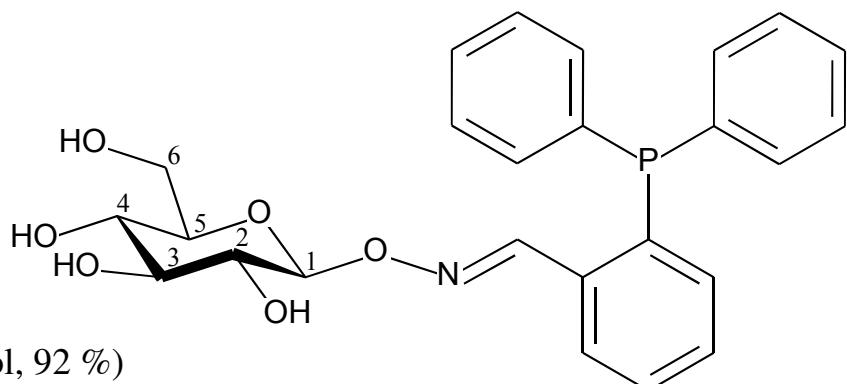
4.3.1 *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (30)

In einem 100-ml-Rundkolben mit Stickstoffhahn werden 500 mg *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8) (2.56 mmol) und 750 mg 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22) (2.56 mmol) vorgelegt, mit Stickstoff gesättigt und in 25 ml Wasser suspendiert. Unter stetem Rühren wird solange abs. THF zugegeben, bis eine klare Lösung entsteht (ca. 35 ml). Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 2.0 ml 0.1 M Salzsäure gestartet und die Lösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in einen Scheidetrichter überführt und zweimal mit Dichlormethan

Experimenteller Teil

(100 ml und 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Rohprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Reinigung erfolgt mittels MDC an einer mit Kieselgel belegten Fertigsäule mit Methanol/Dichlormethan (1:12). Das nach Entfernen der Lösungsmittel noch ölige Produkt wird nochmals in wenig Dichlormethan aufgenommen und erneut getrocknet, was ein Erstarren desselben erheblich beschleunigt.

C₂₅H₂₆O₆P (467.46)



Ausbeute: 1.10 g (2.35 mmol, 92 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 145 °C

$[\alpha]_D^{25} = -1.8$ (c 3, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6):

3.05-3.25 (m, 4H, H_{gluc.}), 3.40-3.48 (m, 1H, H_{gluc.}), 3.57-3.65 (m, 1H, H_{gluc.}), 4.44-4.50 (m, 1H, CH₂OH), 4.83 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.3, H¹), 4.97 (d, 1H, ³J=5.0, OH), 5.06 (d, 1H, ³J=4.8, OH), 5.32 (d, 1H, ³J=5.2, OH), 6.81-6.86 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.22 (m, 4H, Ar-H), 7.38-7.44 (m, 7H, Ar-H), 7.44-7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.85-7.89 (m, 1H, Ar-H), 8.74 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.4, CH=N)

$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, DMSO-d6):

-14.98 (s)

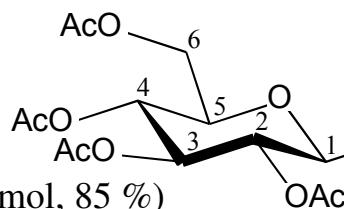
MS (FAB): m/z =288.2 (100), 468.5 (MH^+ , 49)

4.3.2 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2-diphenyl-phosphanylbenzaldoxim (31)

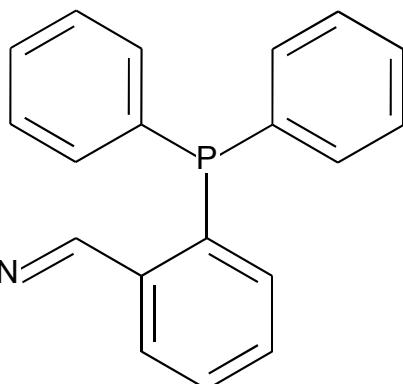
Methode A:

In 10 ml abs. Pyridin werden 100 mg *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenyl-phosphanylbenzaldehyd (**30**) (0.21 mmol) gelöst und 1.0 ml Essigsäureanhydrid (1.1 g, 10 mmol) zupipettiert. Die Lösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluß auf 50 ml Eiswasser gegossen. Nach Zugabe von 20 ml 20 %iger Salzsäure wird das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan/Methanol (100:1) über Kieselgel chromatographiert.

C₃₃H₃₄O₁₀P (635.61)



Ausbeute: 115 mg (0.18 mmol, 85 %)



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 77 °C

$[\alpha]_D^{25} = -17.3$ (c 3, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.97 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.74 (ddd, 1H, ³J_{5,4}=9.9, ³J_{5,6a}=4.2, ³J_{5,6b}=2.2, H⁵), 4.08 (dd, 1H, ²J_{6b,6a}=12.4, H^{6b}), 4.30 (dd, 1H, H^{6a}), 5.10-5.27 (m, 4H, H¹⁻⁴), 6.90-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.19-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.27-7.40 (m, 8H, Ar-H), 7.83-7.88 (m, 1H, Ar-H), 8.83 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.4, CH=N)

³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃):

-13.94 (s)

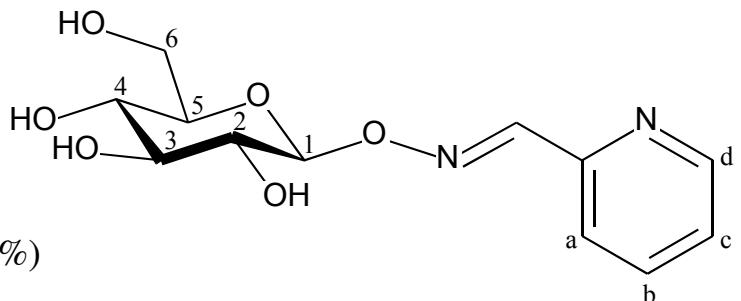
MS (CI-MS): *m/z*=288.2 (100), 366.3 (12), 636.3 (MH⁺, 3)

4.3.3 *O*- β -D-Glucopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (32)

Methode B:

Zu einer Lösung von 500 mg *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8) (2.56 mmol) in 25 ml Wasser werden 0.25 ml Pyridin-2-carbaldehyd (23) (280 mg, 2.62 mmol) sowie 2.0 ml 0.1 M Salzsäure zugegeben. Die Lösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am ÖV wird das Produkt in wenig Methanol aufgenommen und mittels MDC mit Ethylacetat/Methanol (7:3) gereinigt.

$\mathbf{C_{12}H_{16}N_2O_6}$ (284.27)



Ausbeute: 672 mg (2.36 mmol, 92 %)

Eigenschaften: farbloses, hygroskopisches Pulver

Smp.: 76 °C

$[\alpha]_D^{25} = -16.3$ (c 2, MeOH)

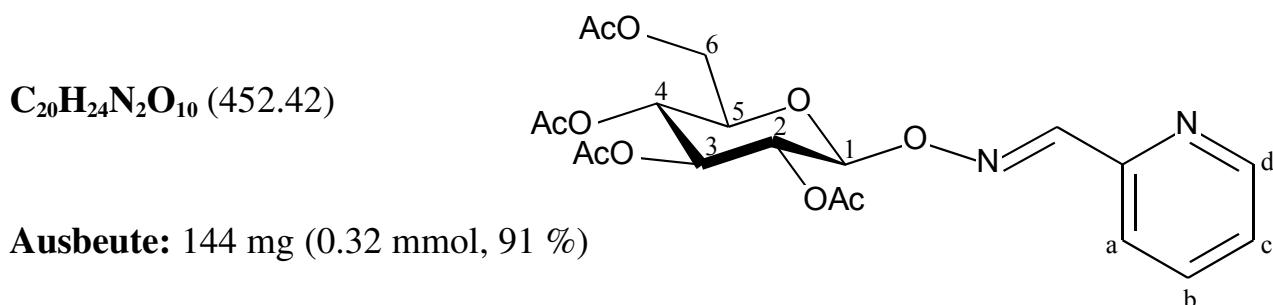
1H -NMR (400 MHz, D_2O):

3.30-3.43 (m, 1H, $H_{\text{gluc.}}$), 3.44-3.55 (m, 3H, $H_{\text{gluc.}}$), 3.63 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}=12.3$, $^3J_{6a,5}=5.8$, H^{6a}), 3.82 (dd, 1H, $^3J_{6b,5}=2.1$, H^{6b}), 5.07-5.12 (m, 1H, H^1), 7.39 (ddd, 1H, $^3J_{c,b}=7.6$, $^3J_{c,d}=5.0$, $^4J_{c,a}=1.3$, H^c), 7.68 (ddd, 1H, $^3J_{a,b}=7.9$, $^5J_{a,d}=0.9$, H^a), 7.81 (ddd, 1H, $^3J_{b,d}=1.7$, H^b), 8.29 (s, 1H, $CH=N$), 8.45 (ddd, 1H, H^d)

MS (CI-MS): $m/z=107.0$ (100), 122.0 (12), 285.2 (MH^+ , 4)

4.3.4 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (33)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 100 mg *O*- β -D-Glucopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (**32**) (0.35 mmol). Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan/Methanol (50:1) über Kieselgel chromatographiert.



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 117 °C

$[\alpha]_D^{25} = -22.0$ (c 2, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

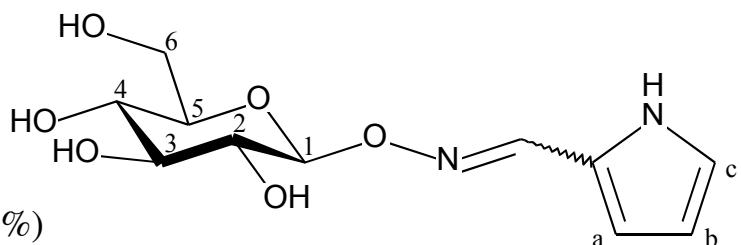
2.03 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.85 (ddd, 1H, $^3J_{5,4}=9.8$, $^3J_{5,6a}=4.3$, $^3J_{5,6b}=2.4$, H^5), 4.15 (dd, 1H, $^2J_{6b,6a}=12.4$, H^{6b}), 4.33 (dd, 1H, H^{6a}), 5.13-5.39 (m, 4H, H^{1-4}), 7.31 (ddd, 1H, $^3J_{c,b}=6.5$, $^3J_{c,d}=4.9$, $^4J_{c,a}=2.3$, H^c), 7.72 (ddd, 1H, $^3J_{b,a}=7.9$, $^4J_{b,d}=1.7$, H^b), 7.76 (ddd, 1H, $^5J_{a,d}=1.0$, H^a), 8.27 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.65 (ddd, 1H, H^d)

MS (CI-MS): $m/z=107.0$ (100), 246.1 (23), 453.2 (MH^+ , 41)

4.3.5 *O*- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (34)

In einem 50-ml-Rundkolben mit Stickstoffhahn werden 480 mg *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8) (2.46 mmol) und 240 mg Pyrrol-2-carbaldehyd (24) (2.52 mmol) vorgelegt und in 20 ml einer Mischung aus Wasser und THF (1:1) gelöst. Nach Zugabe von 10.0 ml 0.1 M Salzsäure färbt sich die zuvor farblose Lösung rasch gelb. Man röhrt 3 h bei Raumtemperatur, überführt die Lösung in einen Scheidetrichter und extrahiert zweimal mit Dichlormethan (30 ml und 10 ml). Die wässrige Phase wird am ÖV vom Lösungsmittel befreit und getrocknet. Man erhält ein Gemisch aus E- und Z-konfiguriertem Oximether im Verhältnis 67:33.

C₁₁H₁₆N₂O₆ (272.26)



Ausbeute: 536 mg (1.97 mmol, 88 %)

Eigenschaften: gelbes Pulver

Smp.: 56-59 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6):

3.09-3.28 (m, 3H, H_{gluc.}), 3.29-3.38 (m, 1H, H_{gluc.}), 3.46 (dd, 1H, ²J_{6a,6b}=11.8, ³J_{6a,5}=4.4, H^{6a}), 3.66 (d, 1H, H^{6b}), 4.72 (bs, 4H, OH), 4.81 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.0, H^{1E}), 4.83 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.2, H^{1Z}), 6.11 (dd, 1H, ³J_{b,a}=3.6, ³J_{b,c}=2.5, H^{bZ}), 6.17 (dd, 1H, ³J_{b,a}=3.6, ³J_{b,c}=2.6, H^{bE}), 6.42 (d, 1H, H^{aZ}), 6.66 (d, 1H, H^{aE}), 6.88 (d, 1H, H^{cZ}), 7.01 (d, 1H, H^{cE}), 7.40 (s, 1H, CH=N^E), 8.08 (s, 1H, CH=N^Z), 11.01 (bs, 1H, NH^E), 11.47 (bs, 1H,

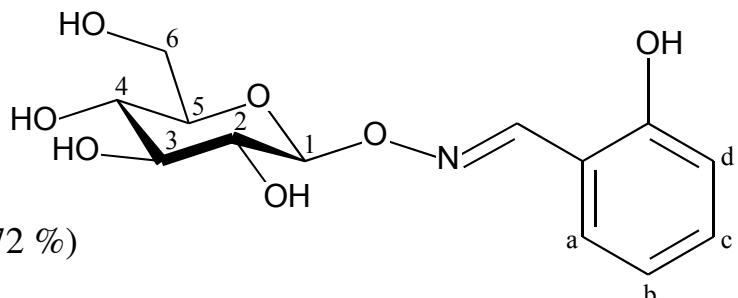
NH^Z)

MS (ESI, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} + 10 \text{ mmol/l NH}_4\text{OAc}$): $m/z = 110.9$ (12), 186.9 (11), 273.0 (MH^+ , 100), 295.0 (MNa^+ , 6)

4.3.6 *O*- β -D-Glucopyranosylsalicylaldoxim (35)

Die Darstellung erfolgt nach Methode B mit 228 mg *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (8) (1.17 mmol) und 0.15 ml Salicylaldehyd (25) (172 mg, 1.41 mmol) in 10 ml Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittels am ÖV wird das Rohprodukt mit Ethylacetat versetzt und gerührt. Dabei geht der überschüssige Aldehyd in Lösung, und das Produkt kann abfiltriert werden.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (299.28)



Ausbeute: 251 mg (0.839 mmol, 72 %)

Eigenschaften: farbloser, an Luft rasch nach gelb verfärbender Feststoff

Smp.: 67 °C

$[\alpha]_D^{25} = -20.7$ (c 2, MeOH)

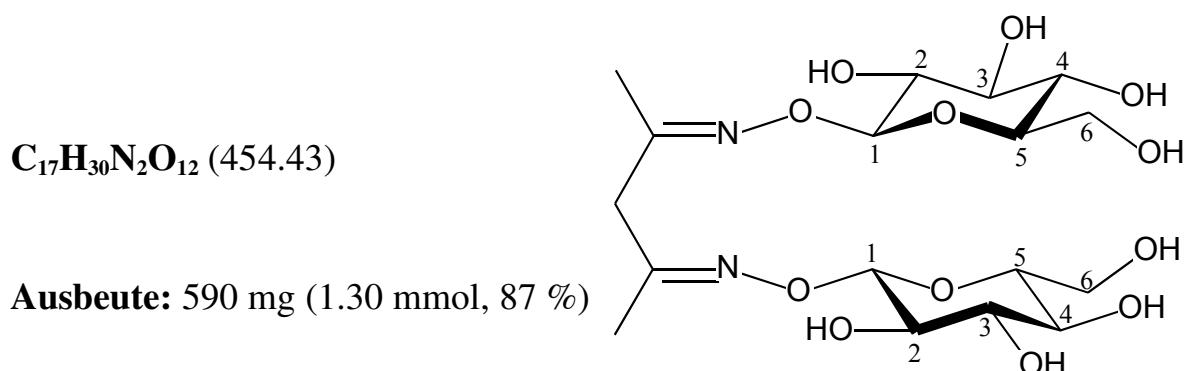
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O):

3.30-3.57 (m, 4H, H^{2-5}), 3.65 (dd, 1H, $^2J_{6a,6b}=12.3$, $^3J_{6a,5}=5.7$, H^{6a}), 3.83 (dd, 1H,

$^3J_{6b,5}=2.1$, H^{6b}), 5.09 (d, 1H, $^3J_{1,2}=8.0$ H¹), 6.91 (ddd, 1H, $^3J_{d,c}=8.3$, $^4J_{d,b}=1.0$, $^5J_{d,a}=0.4$, H^d), 6.93 (ddd, 1H, $^3J_{b,a}=7.8$, $^3J_{b,c}=7.4$, H^b), 7.31 (ddd, 1H, $^4J_{c,a}=1.7$, H^c), 7.40 (ddd, 1H, H^a), 8.45 (s, 1H, CH=N)

4.3.7 Bis-*O*- β -D-glucopyranosylpentan-2,4-dioxim (36)

In einem 100-ml-Rundkolben werden 150 mg Acetylaceton (**26**) (1.50 mmol) und 10 ml THF vorgelegt und mit einer Lösung von 683 mg *O*- β -D-Glucopyranosylhydroxylamin (**8**) (3.50 mmol) in 30 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 3 ml 0.1 M Salzsäure wird das Gemisch 3 d bei 40 °C gerührt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel am ÖV entfernt, und das so erhaltene Rohprodukt wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Eisessig (12:1:0 → 0:1:0 → 0:30:1) gereinigt. Dabei eluieren zuerst Nebenprodukte sowie überschüssiges **8**. Erst nach Zugabe von Eisessig kann das zuvor fest auf der Säule haftende Produkt eluiert werden.



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 63-65 °C

$[\alpha]_D^{25} = -5.6$ (c 1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O):

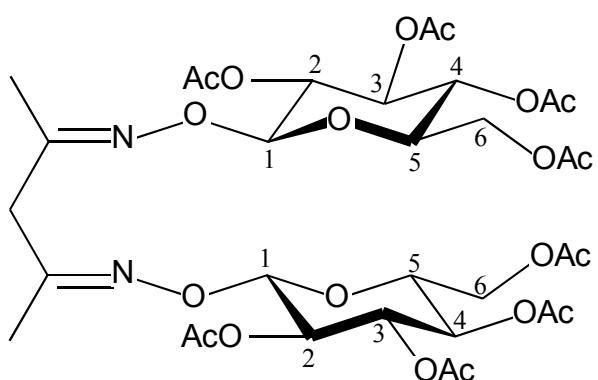
1.88 (s, 6H, CH_3), 3.26 (s, 2H, CH_2), 3.33-3.50 (m, 8H, H^{2-5}), 3.65 (dd, 2H, $^2J_{6a,6b}=12.2$, $^3J_{6a,5}=5.7$, H^{6a}), 3.84 (dd, 2H, $^3J_{6b,5}=2.1$, H^{6b}), 4.94 (d, 2H, $^3J_{1,2}=8.0$, H^1)

4.3.8 Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (37)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 250 mg Bis-*O*- β -D-glucopyranosyl-pentan-2,4-dioxim (**36**) (0.55 mmol) und 0.52 ml Essigsäureanhydrid (5.5 mmol) in 3 ml Pyridin. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (12:1) gereinigt.

$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{20}$ (790.73)

Ausbeute: 380 mg (0.48 mmol, 87 %)



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 66-68 °C

$[\alpha]_D^{25} = +0.8$ (c 1, CHCl_3)

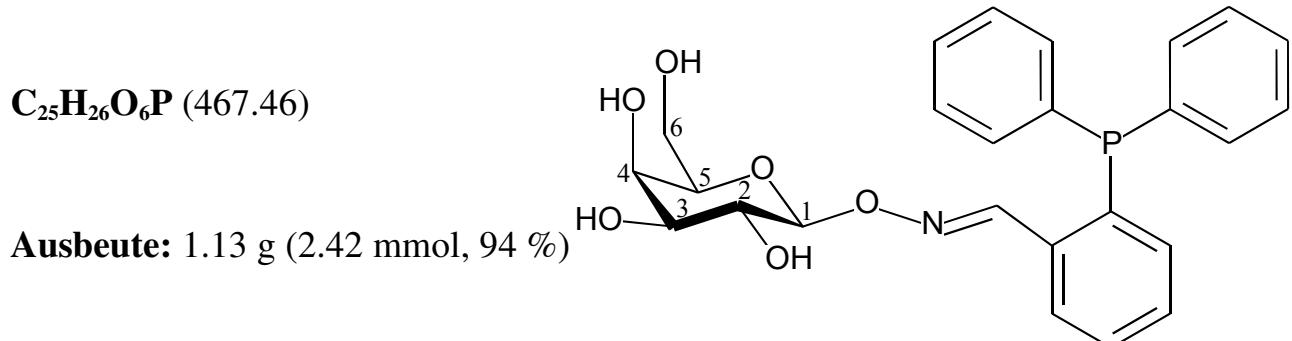
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

1.82 (s, 6H, CH_3), 2.02 (s, 6H, CH_3), 2.029 (s, 6H, CH_3), 2.032 (s, 6H, CH_3), 2.08 (s, 6H, CH_3), 3.06 (s, 2H, CH_2), 3.90 (ddd, 2H, $^3J_{5,4}=9.9$, $^3J_{5,6a}=4.4$, $^3J_{5,6b}=2.2$, H^5), 4.13 (dd, 2H, $^2J_{6b,6a}=12.5$, H^{6b}), 4.31 (dd, 2H, H^{6a}), 5.10-5.18 (m, 6H, H^{2-4}), 5.25 (d, 2H, $^3J_{1,2}=8.2$, H^1)

4.4 Synthese der Galactopyranosyl-Liganden

4.4.1 *O*-(β -D-Galactopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (38)

Die Darstellung erfolgt analog 4.3.1 mit 726 mg **22** (2.50 mmol) und 500 mg **11** (2.56 mmol) in 45 ml THF/Wasser (2:1) und 2.5 ml 0.1 molarer Salzsäure.



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 132 °C

$[\alpha]_D^{25} = +15.8$ (c 1, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d6):

3.10-3.55 (m, 5H, $\text{H}_{\text{galac.}}$), 3.64-3.68 (m, 1H, $\text{H}_{\text{galac.}}$), 4.34-4.47 (bs, 1H, OH), 4.50-4.65 (bs, 1H, OH), 4.69-4.87 (bs, 1H, OH), 4.79 (d, 1H, $^3J_{1,2}=8.1$, H^1), 4.95-5.12 (bs, 1H, OH), 6.83-6.88 (m, 1H, Ar-H), 7.16-7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.38-7.47 (m, 7H, Ar-H), 7.50-7.68 (m, 1H, Ar-H), 7.83-7.89 (m, 1H, Ar-H), 8.74 (d, 1H, $^4J_{\text{CH}=\text{N},\text{P}}=4.3$, $\text{CH}=\text{N}$)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, DMSO-d6):

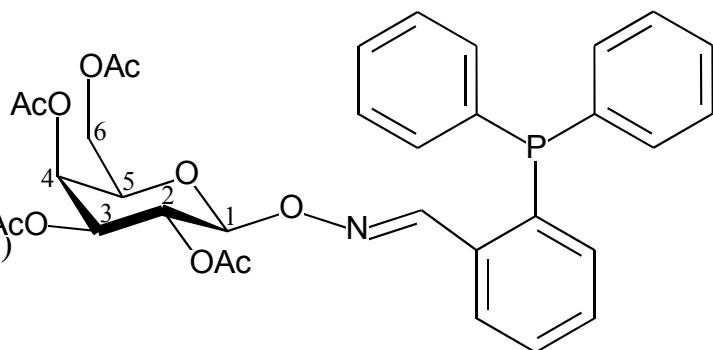
-14.80 (s)

4.4.2 O -(2,3,4,6-Tetra- O -acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-diphenyl-phosphanylbenzaldoxim (39)

Die Synthese erfolgt nach Methode A mit 510 mg **38** (1.09 mmol) und 570 μl Essigsäureanhydrid (6.0 mmol) in 10 ml Pyridin. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (2:1) gereinigt.

C₃₃H₃₄O₁₀P (635.61)

Ausbeute: 430 mg (0.68 mmol, 62 %)



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 65-67 °C

$[\alpha]_D^{25} = +5.7$ (c 1, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.96 (s, 3H, CH₃), 1.97 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 3.96 (ddd, 1H, ³J_{5,6a}=9.9, ³J_{5,6b}=6.8, ³J_{5,4}=1.2, H⁵), 4.06-4.20 (m, 2H, H^{6a,6b}), 5.04 (dd, 1H, ³J_{3,2}=10.4, ³J_{3,4}=3.4, H³), 5.11 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.5, H¹), 5.33 (dd, 1H, H²), 5.38 (dd, 1H, H⁴), 6.90-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.25-7.38 (m, 8H, Ar-H), 7.83-7.87 (m, 1H, Ar-H), 8.84 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.4, CH=N)

³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, CDCl₃):

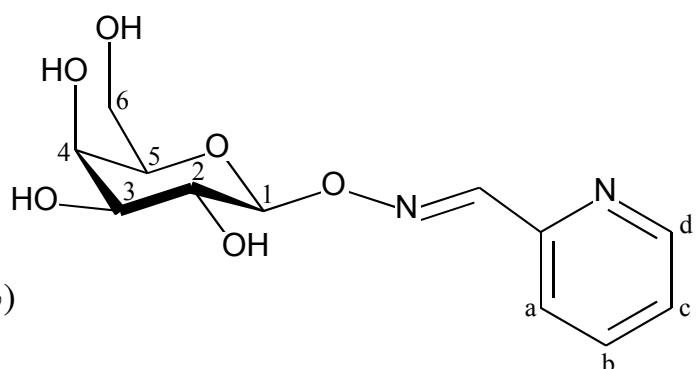
-13.99 (s)

MS (CI-MS): *m/z*=288.3 (100), 636.4 (MH⁺, 92)

4.4.3 *O*- β -D-Galactopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (40)

Die Darstellung erfolgt nach Methode B mit 700 mg **11** (3.59 mmol) und 342 μ l Pyridin-2-carbaldehyd (**23**) (348 mg, 3.59 mmol) in 30 ml Wasser und 3.6 ml 0.1 M Salzsäure. Zur Reinigung mittels MDC wird Ethylacetat/Methanol (3:2) als Eluens verwendet.

C₁₂H₁₆N₂O₆ (284.27)



Ausbeute: 754 mg (3.04 mmol, 85 %)

Eigenschaften: farbloses Pulver

Smp.: 68 °C

$[\alpha]_D^{25} = -15.0$ (c 3, H₂O)

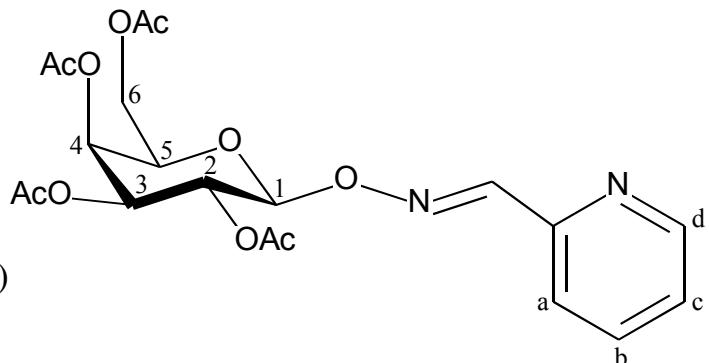
¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.60-3.78 (m, 5H, H_{galac.}), 3.85-3.90 (m, 1H, H_{galac.}), 4.97-5.09 (m, 1H, H¹), 7.39 (ddd, 1H, ³J_{c,b}=7.6, ³J_{c,d}=5.0, ⁴J_{c,a}=1.2, H^c), 7.68 (ddd, 1H, ³J_{a,b}=8.0, ⁵J_{a,d}=0.9, H^a), 7.81 (ddd, 1H, ³J_{b,d}=1.7, H^b), 8.29 (s, 1H, CH=N), 8.45 (ddd, 1H, H^d)

4.4.4 *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (41)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 248 mg *O*- β -D-Galactopyranosylpyridin-2-carbaldoxim (**40**) (1.0 mmol) und 570 μ l Essigsäureanhydrid (6.0 mmol) in 10 ml Pyridin. Das Rohprodukt wird mit Ethylacetat/Hexan (3:1) mittels MDC gereinigt.

C₂₀H₂₄N₂O₁₀ (452.42)



Ausbeute: 413 mg (0.91 mmol, 91 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 114 °C

$[\alpha]_D^{25} = +9.6$ (c 1, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃):

1.97 (s, 3H, CH₃), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.96 (ddd, 1H, ³J_{5,6a}=8.8, ³J_{5,6b}=6.5, ³J_{5,4}=1.4, H⁵), 4.16-4.24 (m, 2H, H^{6a,6b}), 5.09 (dd, 1H, ³J_{3,2}=10.4, ³J_{3,4}=3.4, H³), 5.15 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.5, H¹), 5.37 (dd, 1H, H²), 5.42 (dd, 1H, H⁴), 7.31 (ddd, 1H, ³J_{c,b}=6.6, ³J_{c,d}=4.9, ⁴J_{c,a}=2.2, H^c), 7.75 (ddd, 1H, ³J_{b,a}=7.8, ⁴J_{b,d}=1.7, H^b), 7.74 (ddd, 1H, ⁵J_{a,d}=0.9, H^a), 8.28 (s, 1H, CH=N), 8.64 (ddd, 1H, H^d)

Elementaranalyse:

berechnet:	C 53.10 %	H 5.35 %	N 6.19 %
gefunden:	C 52.85 %	H 5.45 %	N 5.97 %

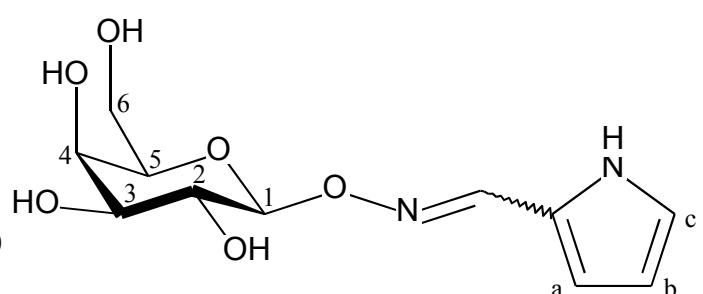
MS (CI-MS): m/z =366.4 (54), 453.4 (MH^+ , 100)

4.4.5 *O*- β -D-Galactopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (42)

Die Durchführung erfolgt analog 4.3.5 mit 80 mg **11** (0.41 mmol) und 40 mg Pyrrol-2-carbaldehyd (**24**) (0.42 mmol) in 10 ml Wasser/THF (1:1) und 1.7 ml 0.1 M Salzsäure. Nach zweimaligem Waschen der wäßrigen Phase mit Dichlormethan kann das Produkt durch Entfernen des Lösungsmittels isoliert werden. Man erhält ein Gemisch aus E- und Z-konfiguriertem Oximether im Verhältnis 66:34.

C₁₁H₁₆N₂O₆ (272.26)

Ausbeute: 101 mg (0.37 mmol, 90 %)



Eigenschaften: gelbes Pulver

Smp.: 48-50 °C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6):

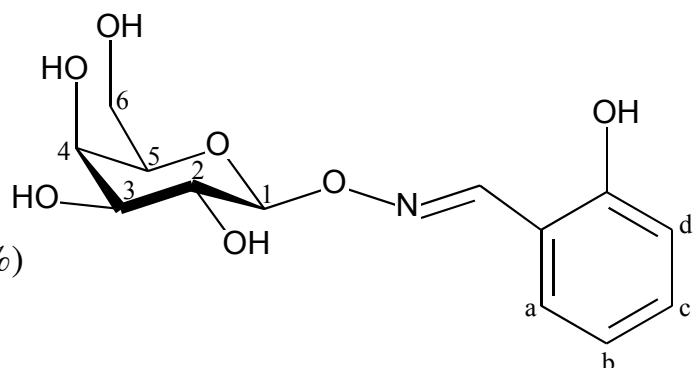
3.36-3.71 (m, 6H, H_{galac.}), 4.34 (bs, 4H, OH), 4.76 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.3, H^{1E}), 4.79 (d, 1H, ³J_{1,2}=8.1, H^{1Z}), 6.11 (dd, 1H, ³J_{b,a}=3.6, ³J_{b,c}=2.4, H^{bZ}), 6.17 (dd, 1H, ³J_{b,a}=3.6, ³J_{b,c}=2.4, H^{bE}), 6.42 (d, 1H, H^{aZ}), 6.67 (d, 1H, H^{aE}), 6.88 (d, 1H, H^{cZ}), 7.01 (d, 1H, H^{cE}), 7.40 (s, 1H, CH=N^E), 8.07 (s, 1H, CH=N^Z), 11.03 (bs, 1H, NH^E), 11.48 (bs, 1H, NH^Z)

4.4.6 *O*- β -D-Galactopyranosylsalicylaldoxim (43)

Die Darstellung erfolgt analog 4.3.6 mit 586 mg *O*- β -D-Galactopyranosylhydroxylamin (**11**) (3.0 mmol) und 300 μ l Salicylaldehyd (**25**) (351 mg, 3.19 mmol) in 30 ml Wasser und 40 ml THF.

C₁₃H₁₇NO₇ (299.28)

Ausbeute: 760 mg (2.54 mmol, 85 %)



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 65 °C

$[\alpha]_D^{25} = -10.7$ (c 2, MeOH)

¹H-NMR (250 MHz, D₂O):

3.57-3.75 (m, 5H, H_{galac.}), 3.84 (m, 1H, H_{galac.}), 4.95-5.10 (m, 1H, H¹), 6.88 (ddd, 1H,

$^3J_{d,c}=8.3$, $^4J_{d,b}=1.0$, $^5J_{d,a}=0.4$, H^d), 6.90 (ddd, 1H, $^3J_{b,a}=7.8$, $^3J_{b,c}=7.4$, H^b), 7.28 (ddd, 1H, $^4J_{c,a}=1.6$, H^c), 7.37 (ddd, 1H, H^a), 8.43 (s, 1H, CH=N)

4.4.7 Bis-*O*- β -D-galactopyranosylpentan-2,4-dioxim (44)

Die Synthese erfolgt analog zu 4.3.7 mit 75 mg **26** (0.75 mmol) und 342 mg **11** (1.75 mmol) in 5 ml THF, 15 ml Wasser und 1.5 ml 0.1 M Salzsäure. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Methanol/Dichlormethan (1:4 \rightarrow 1:0) über Kieselgel gereinigt.

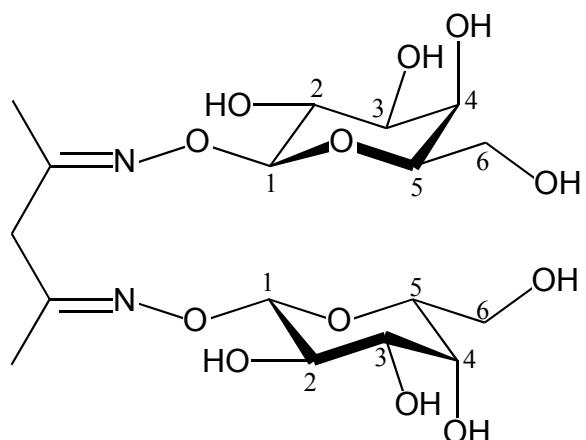
C₁₇H₃₀N₂O₁₂ (454.43)

Ausbeute: 330 mg (0.726 mmol, 97 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 80-83 °C

$[\alpha]_D^{25} = +12.4$ (c 1, MeOH)



¹H-NMR (300 MHz, D₂O):

1.85 (s, 6H, CH₃), 3.23 (s, 2H, CH₂), 3.54-3.62 (m, 4H, H_{galac.}), 3.64-3.69 (m, 6H, H_{galac.}), 3.83-3.86 (m, 2H, H^{6a}), 4.80-4.84 (m, 2H, H¹)

4.4.8 Bis-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)pentan-2,4-dioxim (45)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 100 mg Bis-*O*- β -D-galactopyranosyl-pentan-2,4-dioxim (**44**) (0.22 mmol) und 0.21 ml Essigsäureanhydrid (2.2 mmol) in 3 ml Pyridin.

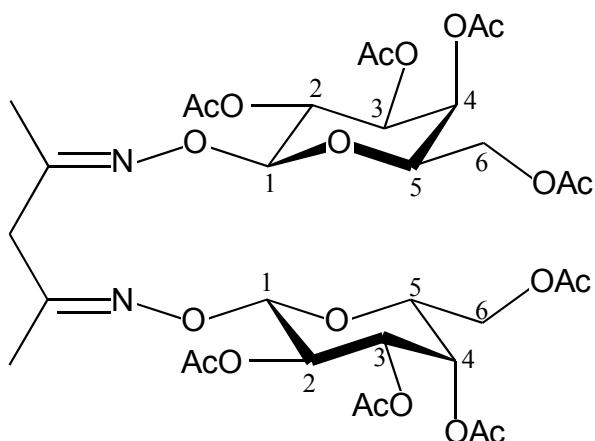
C₃₃H₄₆N₂O₂₀ (790.73)

Ausbeute: 120 mg (0.152 mmol, 69 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 92-95 °C

$[\alpha]_D^{25} = +26.3$ (c 0.4, CHCl₃)



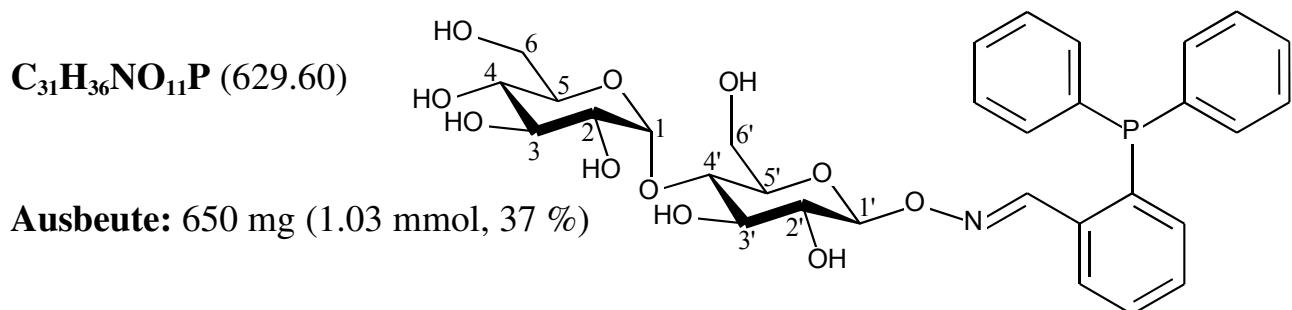
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

2.00 (s, 6H, CH₃), 2.04 (s, 6H, CH₃), 2.08 (s, 6H, CH₃), 2.12 (s, 6H, CH₃), 2.16 (s, 6H, CH₃), 3.07 (s, 2H, CH₂), 4.00-4.07 (m, 2H, H⁵), 4.15-4.40 (m, 4H, H^{6a,6b}), 5.00-5.13 (m, 6H, H²⁻⁴), 5.39-5.43 (m, 2H, H¹)

4.5 Synthese der Maltosyl- und Lactosyl-Liganden

4.5.1 *O*- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46)

Die Darstellung erfolgt analog 4.3.1 mit 500 mg *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (16) (1.40 mmol) sowie 410 mg 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22) (1.41 mmol) in 200 ml Wasser/THF (1:1) und 1.5 ml 0.1 M Salzsäure. Nach zweimaliger Extraktion der Reaktionsmischung mit je 100 ml Dichlormethan kann das Produkt aus der wäßrigen Phase durch Entfernen des Lösungsmittels isoliert werden.



Eigenschaften: farbloses Öl

$$[\alpha]_D^{25} = +31.2 \text{ (c 1, H}_2\text{O)}$$

¹H-NMR (300 MHz, D₂O):

3.22-3.50 (m, 3H, H_{malt.}), 3.51-3.76 (m, 7H, H_{malt.}), 3.75-3.95 (m, 2H, H_{malt.}), 5.30-5.38 (m, 1H, H¹), 6.84-6.90 (m, 1H, Ar-H), 7.18-7.36 (m, 4H, Ar-H), 7.35-7.49 (m, 7H, Ar-H), 7.50-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.81-7.90 (m, 1H, Ar-H), 8.70 (d, 1H, ⁴J_{CH=N,P}=4.3, CH=N)

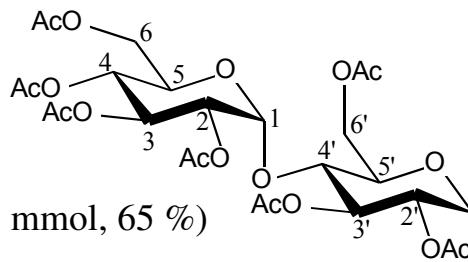
³¹P{¹H}-NMR (162 MHz, D₂O):

-14.74 (s)

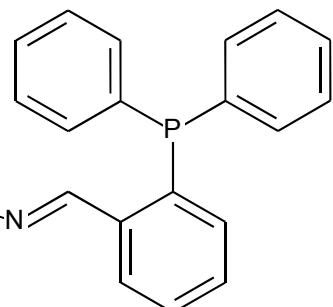
4.5.2 *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-maltosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (47)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 200 mg *O*- β -D-Maltosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (46) (0.32 mmol) und 300 μ l Essigsäureanhydrid (3.1 mmol) in 5 ml Pyridin. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan/Methanol (12:1) über Kieselgel chromatographiert.

C₄₅H₅₀NO₁₈P (923.86)



Ausbeute: 190 mg (0.21 mmol, 65 %)



Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 59-62 °C

$[\alpha]_D^{25} = +43.6$ (c 1, CDCl₃)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

2.00 (s, 3H, CH₃), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 3.51-3.74 (m, 2H, H_{malt.}), 3.79-3.90

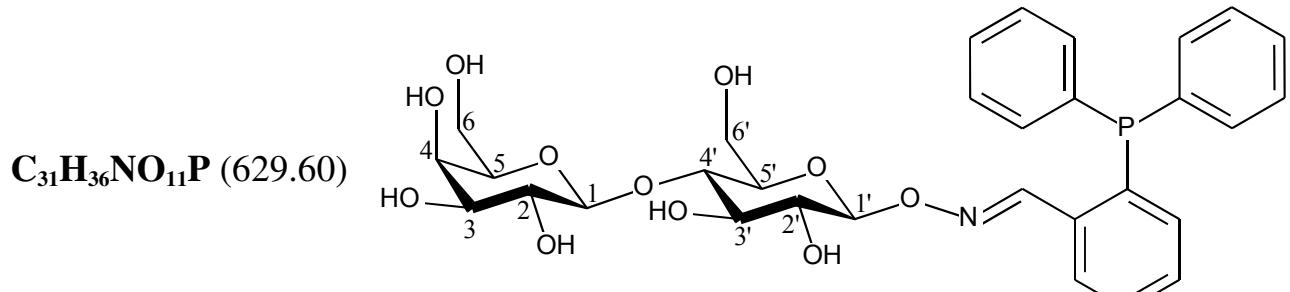
(m, 2H, H_{malt.}), 4.05-4.26 (m, 2H, H_{malt.}), 4.43-4.53 (m, 1H, H_{malt.}), 4.82-5.45 (m, 6H, H_{malt.}), 6.88-6.95 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.23-7.40 (m, 8H, Ar-H), 7.82-7.86 (m, 1H, Ar-H), 8.86 (d, 1H, $^4J_{CH=N,P}=5.2$, CH=N)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (162 MHz, CDCl₃):

-13.82 (s)

4.5.3 *O*- β -D-Lactosyl-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (48)

Die Darstellung erfolgt analog 4.5.1 mit 500 mg *O*- β -D-Maltosylhydroxylamin (21) (1.40 mmol) sowie 500 mg 2-Diphenylphosphanylbenzaldehyd (22) (1.72 mmol) in 200 ml Wasser/THF (1:1) und 1.5 ml 0.1 M Salzsäure.



Ausbeute: 520 mg (0.83 mmol, 59 %)

Eigenschaften: farbloses Öl

$[\alpha]_D^{25} = -5.5$ (c 1, H₂O)

1H -NMR (300 MHz, D₂O):

3.10-3.70 (m, 9H, H_{lact.}), 3.71-4.05 (m, 4H, H_{lact.}), 4.80-4.87 (m, 1H, H^{1'}), 6.85-6.90

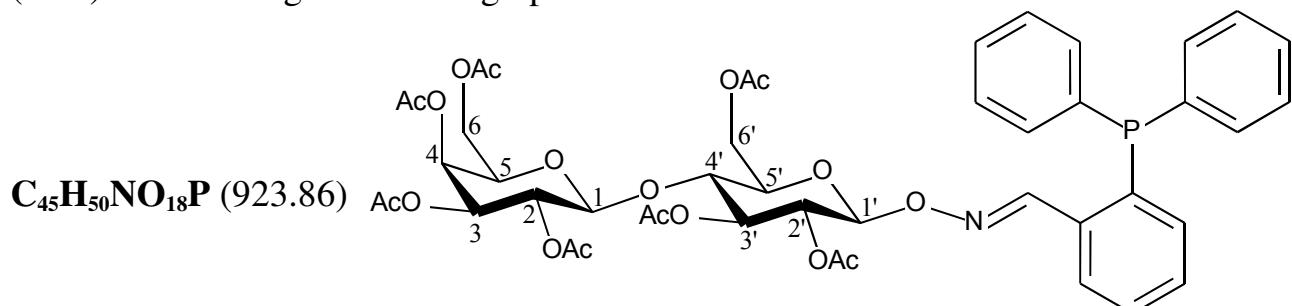
(m, 1H, Ar-H), 7.20-7.32 (m, 4H, Ar-H), 7.37-7.47 (m, 7H, Ar-H), 7.51-7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.80-7.90 (m, 1H, Ar-H), 8.72 (d, 1H, $^4J_{CH=N,P}=4.3$, CH=N)

$^{31}P\{^1H\}$ -NMR (162 MHz, DMSO-d6):

-14.85 (s)

4.5.4 *O*-(2,2',3,3',4,6,6'-Hepta-*O*-acetyl- β -D-lactosyl)-2-diphenylphosphorylbenzaldoxim (49)

Die Darstellung erfolgt nach Methode A mit 100 mg *O*- β -D-Lactosyl-2-diphenylphosphorylbenzaldoxim (**48**) (0.16 mmol) und 150 μ l Essigsäureanhydrid (1.5 mmol) in 5 ml Pyridin. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan/Methanol (12:1) über Kieselgel chromatographiert.



Ausbeute: 90 mg (0.097 mmol, 61 %)

Eigenschaften: farbloser Feststoff

Smp.: 93-96 °C

$[\alpha]_D^{25} = +7.2$ (c 1, CDCl₃)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3):

1.91 (s, 3H, CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.48-3.79 (m, 3H, $\text{H}_{\text{lact.}}$), 3.95-4.12 (m, 3H, $\text{H}_{\text{lact.}}$), 4.20-4.33 (m, 1H, $\text{H}_{\text{lact.}}$), 4.36-4.57 (m, 1H, $\text{H}_{\text{lact.}}$), 4.82-5.35 (m, 6H, $\text{H}_{\text{lact.}}$), 7.03-7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.17-7.23 (m, 4H, Ar-H), 7.40-7.53 (m, 8H, Ar-H), 7.92-7.96 (m, 1H, Ar-H), 8.89 (d, 1H, $^4J_{\text{CH}=\text{N},\text{P}}=5.2$, $\text{CH}=\text{N}$)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (162 MHz, CDCl_3):

-13.97 (s)

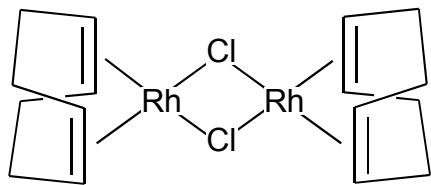
4.6 Synthese der Katalysatorvorstufen

4.6.1 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (50)⁹⁶

In einem 50-ml-Rundkolben werden 2.0 g Rhodium(III)-chlorid-Trihydrat (7.6 mmol) und 2.2 g Natriumcarbonat-Decahydrat (7.7 mmol) in 20 ml Ethanol gelöst und mit 3.0 ml 1,5-Cyclooctadien (25.0 mmol) versetzt. Die Mischung wird 18 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der feste Rückstand abfiltriert und zuerst mit n-Hexan, dann mit Methanol gewaschen. Das Rohprodukt wird aus Chloroform/Diethylether umkristallisiert.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{Rh}_2$ (493.10)

Ausbeute: 3.3 g (6.7 mmol, 88 %)



Eigenschaften: gelbes Pulver

Smp.: >250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3):

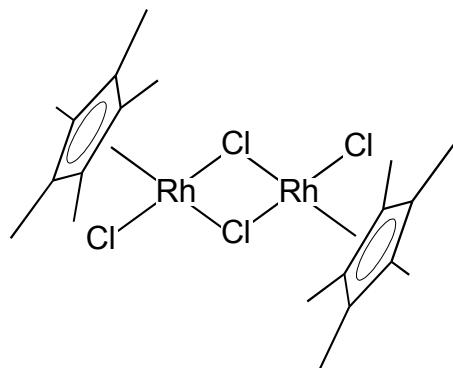
1.60-1.90 (m, 8H, $\text{CH}_2^{\text{endo}}$), 2.36-2.65 (m, 8H, CH_2^{exo}), 4.22 (s, 8H, CH)

4.6.2 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (51)⁹⁷

In einem 100-ml-Rundkolben mit Hahn werden 498 mg $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.0 mmol) vorgelegt, mit Argon gesättigt und in 20 ml MeOH suspendiert. Nach Zugabe von 0.5 ml Pentamethylcyclopentadien (3.2 mmol) und 1.0 ml konzentrierter Salzsäure wird die Mischung unter Argonatmosphäre $\frac{1}{2}$ h zum Rückfluß erhitzt, wobei eine tiefrote Lösung entsteht. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt das Produkt als tiefroter, mikrokristalliner Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_4\text{Rh}_2$ (618.09)

Ausbeute: 557 mg (0.90 mmol, 90 %)



Eigenschaften: roter Feststoff

Smp.: >250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

1.62 (s, 30H, CH_3)

4.7 Allgemeine Arbeitsvorschriften der Katalysen

4.7.1 Heterogene Hydrierung von Folsäure

4.7.1.1 Immobilisierung der Komplexe

In einem Autoklaveneinsatz mit Rührfisch und Hahnaufsatz werden 0.014 mmol der Komplexvorstufe $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (6.9 mg), 0.033 mmol des zu testenden zweizähnigen Liganden sowie 700 mg Kieselgel als Trägermaterial vorgelegt und mit Stickstoff gesättigt. Nach Zugabe von 10 ml Dichlormethan bildet sich je nach Ligand ein farbiger Komplex, welcher innerhalb von etwa 5 min unter Entfärben der Lösung auf das Trägermaterial bindet. Nach 15 min wird das Lösungsmittel im ÖV entfernt und der Rückstand getrocknet.

4.7.1.2 Heterogene Hydrierung

In einem Schlenkrohr werden 250 mg Folsäure (0.566 mmol) mit Stickstoff gesättigt und in 25 ml Phosphatpuffer ($c = 0.067 \text{ mol/l}$, $\text{pH} = 7$) suspendiert. Nach Zugabe von $\frac{1}{2}$ NaOH-Plätzchen entsteht eine klare Lösung, welche unter Schutzgas in den unter 4.7.1.1 vorbereiteten Autoklaveneinsatz überführt wird. Die Hydrierung wird in einem 100-ml-Laborautoklaven der Firma ROTH durchgeführt. Die Zuleitung und der Autoklav werden je dreimal mit Wasserstoff bei 20 bar gespült. Anschließend wird der Wasserstoffdruck im Autoklaven auf 50 bar eingestellt. Die Hydrierung erfolgt

unter stetem Rühren bei 80 °C. Nach 24 h läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und öffnet den Autoklaven unter Schutzgas. Der Katalysator wird über eine G3-Fritte abfiltriert und einmal mit 3.0 ml Phosphatpuffer gewaschen. Im Anschluß wird das Lösungsmittel unter Lichtausschluß bei ca. 80 °C im ÖV entfernt.

4.7.1.3 Formylierung

Der braungelbe Rückstand wird unter Lichtausschluß in einer Mischung aus 8 ml DMSO, 2 ml Pyridin und 6.5 ml Methylformiat suspendiert, durch Zugabe von 2.5 ml konzentrierter Ameisensäure gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird die Lösung mit 10 ml Ethanol versetzt und über eine G3-Fritte filtriert. Dem Filtrat werden in einem Guß 150 ml Diethylether zugegeben, wobei ein voluminöser Niederschlag entsteht. Dieser wird über eine G3-Fritte abfiltriert, dreimal mit je 10 ml Diethylether gewaschen und mindestens 5 h bei 130 °C im HV getrocknet. Anschließend wird der Feststoff für die Diastereomerenanalytik wie unter 4.7.2 beschrieben in Phosphatpuffer gelöst.

4.7.2 Homogene Hydrierung von Folsäure

4.7.2.1 Vorbereitung des Katalyseansatzes

In einem Autoklaveneinsatz mit Hahnaufsatz werden 0.014 mmol $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (6.9 mg) und 0.033 mmol Ligand vorgelegt und mit Stickstoff gesättigt. Nach

Zugabe von 5 ml Phosphatpuffer wird die Mischung 45 min gerührt, wobei der katalytisch aktive Komplex entsteht.

4.7.2.2 Homogene Hydrierung

In einem Schlenkrohr werden 250 mg Folsäure (0.566 mmol) vorgelegt, mit Stickstoff gesättigt und in 20 ml Phosphatpuffer suspendiert. Nach Lösen der Folsäure durch Zugabe von $\frac{1}{2}$ NaOH-Plätzchen wird diese in den Autoklaveneinsatz überführt. Die Durchführung der Katalyse erfolgt wie die heterogene Katalyse bei 80 °C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar. Nach einer Reaktionszeit von 24 h und Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Autoklav unter Schutzgas geöffnet. Eventuell angefallene Feststoffe werden über ein RC60-Membranfilter abfiltriert. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel unter Lichtausschluß im ÖV bei max. 80 °C.

4.7.2.3 Formylierung

Die weitere Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt analog zur Formylierung der heterogenen Katalysen (Kapitel 4.7.1.3).

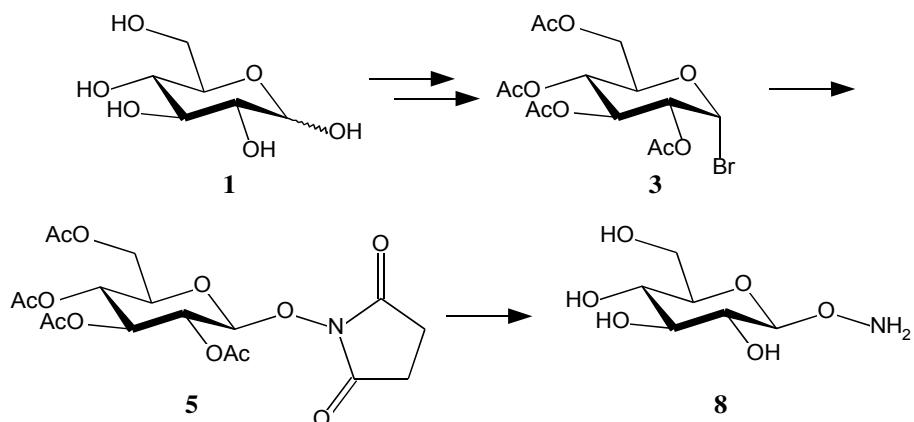
4.7.3 HPLC-Analytik

Für die HPLC-Analytik von (6*R*)- und (6*S*)-*Leucovorin* wird die Trennsäule CHIRAL-HSA (100 x 4 mm, CHROMTECH HSA 100.4) und eine Vorsäule (10 x 3 mm, CHROMTECH HSA 10.3) mit gleichem Füllmaterial verwendet. Als Eluens dient 0.1 M Phosphatpuffer (NaH₂PO₄/NaOH) pH = 7.1 mit 0.6 % Isopropanol, welches vor Gebrauch über ein Membranfilter mit 0.5 µm Porendurchmesser filtriert wird. Die Proben werden wie folgt vorbereitet: Jeweils 3.0 mg einer Probe werden in 1.0 ml Phosphatpuffer oder *millipore*-Wasser gelöst. Der interne Standard Amethopterin wird genau eingewogen und ebenfalls in 1.0 ml Phosphatpuffer gelöst. Die beiden Lösungen werden vermischt und durch ein Spritzenfilter mit 0.2 µm Porendurchmesser filtriert. Zur Messung werden je 5.0 µl auf die Säule aufgetragen und mit Phosphatpuffer eluiert. Bei einem Fluß von 0.8 ml/min beträgt der Druck 120 bis 130 bar.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von Oximether-verbrückten Liganden beschrieben, deren Chiralität auf einem Zucker beruht. Die erhaltenen hydrolysestabilen Liganden wurden in der Hydrierung von Folsäure auf ihre katalytischen Eigenschaften getestet.

Ausgehend von D-Glucose wurde in einer mehrstufigen Synthese das Hydroxylaminderivat **8** synthetisiert (Schema 25), welches mit verschiedenen Carbonylverbindungen zu den entsprechenden Oximethern kondensiert wurde.



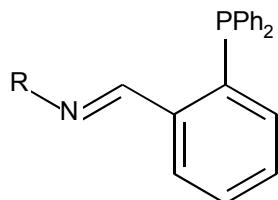
Schema 25: Darstellung des Hydroxylaminderivats **8**

Neben dem analogen Galactose-Derivat (**11**) konnten mit Maltose (**12**) und Lactose (**17**) auch Disaccharide in dieses Konzept eingebunden werden. Die verwendeten Carbonyle wurden dabei so ausgewählt, daß neutrale bzw. anionische Liganden mit je zwei potentiell an Metalle koordinierenden Zentren resultieren.

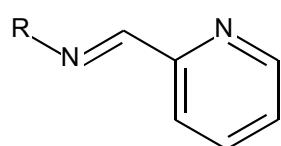
Die Kondensationsprodukte sind in organischen Solventien in der Regel nur schlecht löslich. Deshalb wurden in einer Folgereaktion die freien Hydroxylgruppen mit

Zusammenfassung

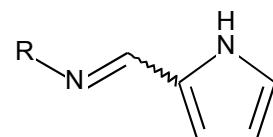
Essigsäureanhydrid in Pyridin verestert. Abb. 35 gibt eine Übersicht der gewonnenen Liganden.



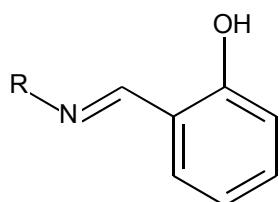
30: R=R¹; **31:** R=R²
38: R=R³; **39:** R=R⁴
46: R=R⁵; **47:** R=R⁶
48: R=R⁷; **49:** R=R⁸



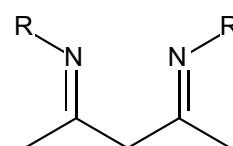
32: R=R¹; **33:** R=R²
40: R=R³; **41:** R=R⁴



34: R=R¹
42: R=R³



35: R=R¹
43: R=R³



36: R=R¹; **37:** R=R²
44: R=R³; **45:** R=R⁴

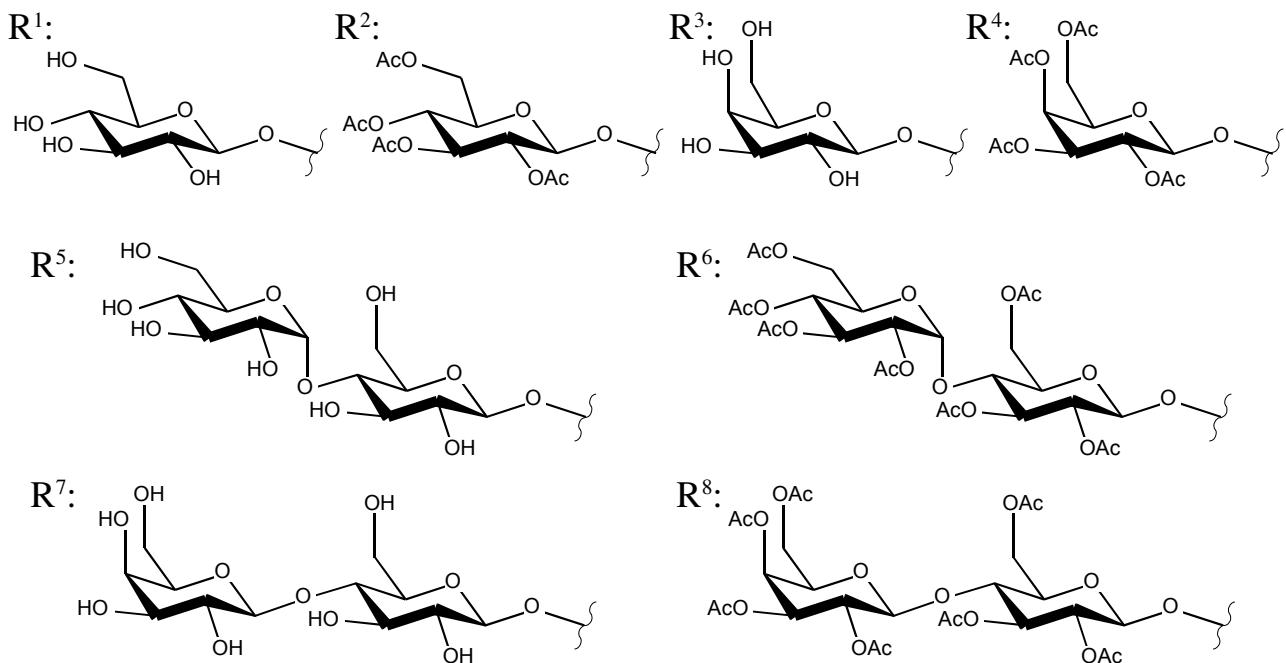


Abb. 35: Die synthetisierten Oximether-Liganden in der Übersicht

Zusammenfassung

Ein wichtiger Teil dieser Arbeit war die Testung dieser Oximether-Liganden in der heterogenen und in der homogenen Hydrierung von Folsäure. In der heterogenen Katalyse mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (**50**) zeigten die eingesetzten Liganden Diastereomerenüberschüsse zwischen 14.5 % (*S*) und 18.4 % (*S*). Eine Ausnahme in dieser Reihe bildete *O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)pyridin-2-carbaldoxim (**33**) mit 25.8 % *de* (*S*). Durch den Einsatz von $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ als Prokatalysator konnte unter Erhöhung von Wasserstoffdruck und Reaktionszeit bei vergleichbarem Umsatz die Selektivität von *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**30**) von 15.8 % *de* (*S*) auf 26.8 % *de* (*S*) erhöht werden.

In der homogenen Katalyse konnte die Stereoselektivität mit *O*- β -D-Glucopyranosylpyrrol-2-carbaldoxim (**34**) auf 41.1 % *de* (*S*) gesteigert werden. Diese Umsetzung war allerdings sehr langsam (23 % nach 24 h). Generell lässt sich für die homogene Hydrierung von Folsäure festhalten, daß eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit mit niedrigeren Diastereomerenüberschüssen einhergeht.

Der Ligand *O*-(β -D-Glucopyranosyl)-2-diphenylphosphanylbenzaldoxim (**30**) konnte sowohl in der heterogenen als auch, nach Zusatz von Ethanol, in der homogenen Katalyse getestet werden. Im direkten Vergleich wurden die höheren Umsätze mit einer homogenen Reaktionsführung erreicht, allerdings verbunden mit einer wesentlich geringeren Selektivität.

Es konnte gezeigt werden, daß entgegen bisheriger Erfahrung auch Liganden ohne koordinierendes Phosphoratom in der Rhodium-katalysierten Hydrierung hohe Umsätze erreichen. Im Fall der hier getesteten Liganden lässt sich diese Aktivität vermutlich auf die Oximethergruppe zurückführen. Nicht zuletzt deshalb scheint eine Ausweitung der Versuche auf alternative Carbonylverbindungen und Saccharide erfolgverprechend.

6. Literaturverzeichnis

- 1 J.C.I. Belmonte, *Spektrum der Wissenschaft* **1999**, 10, 36.
- 2 D. Enders, R.W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit* **1985**, 177.
- 3 L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys. III* **1848**, 24, 442.
- 4 *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, A18, VCH, Weinheim, **1991**.
- 5 H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- 6 H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655.
- 7 J.A. Osborn, F.H. Jardine, J.F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.
- 8 O. Korpum, R.A. Lewis, J. Chickos, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4842.
- 9 L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
- 10 L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4023.
- 11 W.S. Knowles, M.J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- 12 T.P. Dang, H.B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481.
- 13 H.B. Kagan, T.P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.
- 14 W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.
- 15 B.D. Vineyard, W.S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachmann, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.
- 16 J. Crosby in *Chirality in Industry*, Hrsg. A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby, John Wiley & Sons, Chichester, **1992**, 1.
- 17 J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, 47, 4789.
- 18 C. Funk, *J. Physiol. (London)* **1911**, 43, 395.
- 19 C. Funk, *Naturwissenschaften* **1914**, 121.

Literaturverzeichnis

- 20 O. Isler, G. Brubacher, *Vitamine II*, Thieme, Stuttgart, **1988**.
- 21 V. Herbert in *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed., Hrsg. M.E. Shils, J.A. Olson, M. Shike, A.C. Ross, Lea & Febiger, Baltimore, **1998**, 470.
- 22 G.R. Minot, W.P. Murphy, *JAMA* **1926**, 87, 470.
- 23 L. Wills, M.A. Contab, B.S. Lond, *Br. Med. J.* **1931**, 1, 1059.
- 24 E.E. Snell, *J. Bacteriol.* **1940**, 39, 273.
- 25 H.L. Mitchell, E.E. Snell, R.J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2284.
- 26 B.L. Hutchings, H. Bohonos, D.M. Hegsted, C.A. Elvehjem, W.H. Peterson, *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 681.
- 27 R.B. Angier, J.H. Bothe, B.L. Hutchings, J.H. Mowat, J. Semb, E.L.R. Stockstad, Y. Subbarow, C.W. Waller, D.B. Cosulich, M.J. Fahrenbach, M.E. Hultquist, E. Kuh, E.H. Northey, D.R. Seeger, J.P. Sickels, J.M. Smith, *Science* **1945**, 102, 227.
- 28 R.B. Angier, J.H. Bothe, B.L. Hutchings, J.H. Mowat, J. Semb, E.L.R. Stockstad, Y. Subbarow, C.W. Waller, D.B. Cosulich, M.J. Fahrenbach, M.E. Hultquist, E. Kuh, E.H. Northey, D.R. Seeger, J.P. Sickels, J.M. Smith, *Science* **1946**, 103, 667.
- 29 B. Shane in *Folate in Health and Disease*, Hrsg. L.B. Bailey, Marcel Dekker, New York, **1995**, 1.
- 30 K.H. Bässler, I. Golly, D. Loew, K. Pietrzik, *Vitaminlexikon für Ärzte, Apotheker und Ernährungswissenschaftler*, 2. Aufl., Fischer, Stuttgart, **1997**.
- 31 G.F.M. Ball, *Water-soluble Vitamin Assays in Human Nutrition*, Chapman & Hall, London, **1994**.
- 32 W. Friedrich in *Handbuch der Vitamine*, Urban & Schwarzberg, München, **1987**, 468.
- 33 J.C. White, *J. Biol. Chem.* **1970**, 254, 10889.
- 34 F.M. Sirotnak, P.L. Chello, D.M. Moccio, R.L. Kisliuk, G. Combepine, Y. Gaumont, J.A. Montgomery, *Biochem. Pharmacol.* **1979**, 25, 2993.
- 35 B.L. O'Dell, J.M. Vandenberg, E.S. Bloom, J.J. Pfiffner, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 250.

Literaturverzeichnis

- 36 J.A. Brockmann Jr., B. Roth, H.P. Broquist, M.E. Hultquist, J.M. Smith Jr., M.J. Fahrenbach, D.B. Cosulich, R.P. Parker, E.L.R. Stockstad, T.H. Jukes, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4325.
- 37 M. May, T.J. Barger, M. Lansford, J.M. Ravel, G.L. Sutherland, W. Shive, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3067.
- 38 C.K. Mathews, F.M. Huennekens, *J. Biol. Chem.* **1960**, 235, 3304.
- 39 P.A. Charlton, D.W. Young, B. Birdsall, J. Feeney, G.C.K. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 922.
- 40 J.K. Sato, E.M. Newman, R.G. Moran, *Anal. Biochem.* **1986**, 154, 516.
- 41 H.E. Sauerlich, C.A. Baumann, *J. Biol. Chem.* **1948**, 176, 165.
- 42 A. Bobst, M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 875.
- 43 R.A. Forsch, A. Rosoqsky, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2582.
- 44 L. Rees, C.J. Suckling, H.C.S. Wood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 470.
- 45 J. Feeney, B. Birdsall, J.P. Albrand, G.C.K. Roberts, A.S. Burgen, P.A. Charlton, D.W. Young, *Biochemistry* **1981**, 20, 1837.
- 46 D.B. Cosulich, J.M. Smith Jr., H.P. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4215.
- 47 D.B. Cosulich, J.M. Smith Jr., H.P. Broquist, U.S. Pat. A2 688018, **1954**.
- 48 L. Rees, E. Valente, C.J. Suckling, H.C.S. Wood, *Tetrahedron* **1986**, 42, 117.
- 49 H.R. Mueller, M. Ullmann, J. Conti, G. Muerdel, Eur. Pat. Appl. EP 88/00341, **1988**.
- 50 C. Huber, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1991**.
- 51 H. Brunner, C. Huber, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2085.
- 52 P. Bublak, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1994**.
- 53 M. Helget, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1996**.
- 54 H. Brunner, P. Bublak, M. Helget, *Chem. Ber./Recueil* **1997**, 130, 55.
- 55 S. Rosenboem, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2000**.
- 56 H. Brunner, S. Rosenboem, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 1371.
- 57 T. Punniyamurthy, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4003.

Literaturverzeichnis

- 58 T. Punniyamurthy, B. Bhatia, M.M. Reddy, G.C. Maikap, J. Iqbal, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7649.
- 59 W. Reißer, *Dissertation*, Universität Regensburg, **1997**.
- 60 H. Brunner, I. Deml, W. Dirnberger, B. Nuber, W. Reißer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 43.
- 61 G.J. Dawson, C.G. Frost, J.M.J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3149.
- 62 B. Glaser, H. Kunz, *Synlett* **1998**, 53.
- 63 M. Ogasawara, K. Yoshida, H. Kamei, K. Kato, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1779.
- 64 P. Klüfers, T. Kunte, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4210.
- 65 O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2011.
- 66 O. Pàmies, A. Ruiz, G. Net, C. Claver, H. Kalchhauser, M. Widhalm, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1173.
- 67 R. Selke, M. Ohff, A. Riepe, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15079.
- 68 T.V. Rayanbabu, A.L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6265.
- 69 O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2007.
- 70 M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, S. Castillón, C. Claver, *Chem. Commun.* **2000**, 1607.
- 71 O. Pàmies, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1287.
- 72 M. Diéguez, S. Jansat, M. Gomez, A. Ruiz, G. Muller, C. Claver, *Chem. Commun.* **2001**, 1132.
- 73 P. Barbaro, A. Currao, J. Herrmann, R. Nesper, P.S. Pregosin, R. Salzmann, *Organometallics* **1996**, *15*, 1879.
- 74 M. Tschoerner, G. Trabesinger, A. Albinati, P.S. Pregosin, *Organometallics* **1997**, *16*, 3447.
- 75 K. Selvakumar, M. Valentini, P.S. Pregosin, A. Albinati, *Organometallics* **1999**, *18*, 4591.

Literaturverzeichnis

- 76 M.L. Ferrara, I. Orabona, F. Ruffo, M. Funicello, A. Panunzi, *Organometallics* **1998**, *17*, 3832.
- 77 M.L. Ferrara, F. Giordano, I. Orabona, A. Panunzi, F. Ruffo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1939.
- 78 C. Boriello, M.L. Ferrara, I. Orabona, A. Panunzi, F. Ruffo, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2545.
- 79 E.C. Rodriguez, K.A. Winans, D.S. King, C.R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9905.
- 80 H.C. Hang, C.R. Bertozzi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 727.
- 81 M. Schönherr, *Dissertation*, Universität Regensburg, **2002**.
- 82 H. Brunner, M. Schönherr, M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2671.
- 83 H. Brunner, M. Schönherr, M. Zabel, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1115.
- 84 B.G. Davis, R.C. Lloyd, J.B. Jones, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9614.
- 85 A. Streitwieser, C.H. Heathcock, E.M. Kosower, *Organische Chemie*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1994**, 932.
- 86 S. Cao, F.D. Tropper, R. Roy, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6679.
- 87 M.L. Wofram, A. Thompson in *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. I, Hrsg. R.L. Whistler, M.L. Wolfram, Academic Press, New York, London, **1962**, 334.
- 88 D.H. Brauns, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1820.
- 89 O. Renaudet, P. Dumy, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7575.
- 90 W.K. Wong, J.X. Gao, W.T. Wong, W.C. Cheng, C.M. Che, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *471*, 277.
- 91 H. Brunner, A.F.M.M. Rahmann, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 710.
- 92 P. Wehman, H.M.A. van Donge, A. Hagos, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *535*, 183.
- 93 G.P. Schiemenz, H. Kaack, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1480.
- 94 H. Brunner, B. Reiter, G. Riepl, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1330.

Literaturverzeichnis

- 95 H. Brunner, P. Beier, G. Riepl, *Organometallics* **1985**, *4*, 1732.
- 96 R.M. Heintz, D. Forster, D.E. Morris, *Inorg. Synth.* **1989**, *28*, 88.
- 97 H. El Amouri, M. Gruselle, G. Jaouen, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1994**, *24*, 395.
- 98 S. Rosenboem, *Diplomarbeit*, Universität Regensburg, **1997**.
- 99 R.J. Mullin, D.S. Duch, *Chemistry and Biology of Pteridines*, W. de Gruyter, Berlin, **1989**.
- 100 H.C. Hang, C.R. Bertozzi, *Literature, Laboratory Techniques and Common Starting Materials, Vol. I*, Thieme, Stuttgart, **1996**.
- 101 S. Hünig, G. Märkl, J. Sauer, *Einführung in die apparativen Methoden der organischen Chemie*, 2. Ausg., Regensburg **1994**.

Dank

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für das angenehme Arbeitsklima und ihre stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Mein besonderer Dank gilt:

Frau P. Lugauer für ihre engagierte und zuverlässige Mitarbeit und die zahlreichen fachlichen und privaten Gespräche.

Herrn M. Muschiol für die Durchführung der Hochdruck-Experimente.

Herrn Dr. R. Vasold und Frau E. Ederer für die wertvolle Hilfe bei der HPLC-Analytik.

Herrn Dr. T. Burgemeister, Herrn F. Kastner, Frau A. Schramm und Frau G. Stühler für die Aufnahme von NMR-Spektren und die Unterstützung bei deren Auswertung.

Herrn Dr. K. K. Mayer, Herrn J. Kiermeier und Herrn W. Söllner für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn H. Schüller und Frau S. Stempfhuber für die Durchführung der Elementaranalysen.

Herrn A. Maurer für die Mitarbeit im Rahmen eines Schwerpunktpraktikums.

Besonders möchte ich mich bei allen bedanken, die in den letzten Jahren eine wichtige Hilfe für mich waren und als Kollegen und Freunde zu jeder Zeit meine Arbeit unterstützten:

Den Mitstreitern Dr. Martin Brandl, Dr. Florian Hausmann, Dr. Frauke Henning, Dr. Andreas Köllnberger, Dr. Maximilian Schönherr und Dr. Matthias Weber für die schnelle Aufnahme in das Team und die *action*-reichen Mittagspausen.

Dr. Gernot Kramer für die langjährige Freundschaft während des ganzen Studiums und darüber hinaus.

Meinen Freunden und Studienkollegen, die mir während des Studiums und der Doktorarbeit immer hilfsbereit zur Seite standen.

Vor allem aber möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Eltern bedanken, ohne deren große Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.